

LA MYXOMATOSE OU MYXOME INFECTIEUX DES RONGEURS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 24 Mai 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jean-Jacques MEYER

Né le 9 Octobre 1931, à BISCHWIHR (Haut-Rhin)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Éditeurs
42, quai Gailleton, 42

—
1955

**LA MYXOMATOSE OU MYXOME INFECTIEUX
DES RONGEURS**

LA MYXOMATOSE OU MYXOME INFECTIEUX DES RONGEURS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 24 Mai 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jean-Jacques MEYER

Né le 9 Octobre 1931, à BISCHWIHR (Haut-Rhin)



LYON

**BOSC Frères
Imprimeurs-Éditeurs
42, quai Gailleton, 42**

1955

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur.

M. JUNG.

Professeurs honoraires

BASSET.
DOUVILLE.
CUNY.

PROFESSEURS

Physique, Chimie et Toxicologie, Pharmacie, Hygiène du lait	MM. TAPERNOUX.
Anatomie descriptive des animaux domestiques. Tératologie.	TAGAND.
Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médicale.	JUNG.
Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique, Inspection des viandes	LUCAM.
Parasitologie et Maladies parasitaires, Zoologie appliquée, Botanique, Clinique des maladies parasitaires.	EUZEBY.
Pathologie chirurgicale, Médecine opératoire et Ferrure, Sémiologie, Clinique chirurgicale..	COLLET.
Pathologie médicale des Equidés et des Carnassiers, Sémiologie et Propédeutique, Jurisprudence vétérinaire, Médecine légale, Clinique médicale.	BRION.
Pathologie de la Reproduction, Sémiologie et Pathologie de la reproduction chez les animaux domestiques, Obstétrique, Clinique	BERTRAND.
Maladies microbiennes, Police sanitaire, Microbiologie et pathologie générale, Clinique spéciale.	GORET.
Zootecnie et appréciation des animaux domestiques, aliments du bétail, agronomie et hygiène des animaux, économie rurale	JEAN-BLAIN.

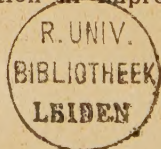
CHEFS DE TRAVAUX

MM. BARONE, FERRANDO, JOUBERT, BOST, MAGAT, Agrégés
MM. COULON, FERNEY, FLACHAT, COTTEREAU.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur SÉDALLIAN.
Premier Assesseur : M. le Professeur LUCAM.
Deuxième Assesseur : M. le Professeur GORET.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.



A MES PARENTS

En témoignage de mon affection profonde et de ma vive reconnaissance pour tous les sacrifices qu'ils se sont imposés pour moi.

A MA SŒUR, A MON FRERE

A MA FIANCEE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES CAMARADES DE L'ECOLE DE LYON

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SEDALLIAN
de la Faculté de Médecine de Lyon

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.
Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LUCAM
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qui nous accorda sa bienveillante attention tout au long de nos études et nous guida pendant la réalisation de ce travail.

Témoignage de notre profond et respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GORET
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qui nous fit bénéficier de son précieux enseignement. Sa participation à notre jury de thèse constitue pour nous un grand honneur.

Témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE CHEF DE TRAVAUX FLACHAT
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qui nous réserva toujours un accueil
amical et dont les conseils éclairés nous
furent précieux.

Témoignage de notre vive gratitude.

INTRODUCTION

Depuis les publications initiales de SANARELLI qui décrivit la maladie, en 1897, et la baptisa du nom de *myxomatose*, les chercheurs du monde entier se sont attachés à élargir le champ de nos connaissances sur ce sujet. Pour de nombreux pays, dont la France, cette affection pouvait être considérée, jusqu'à une date récente, comme une curiosité de laboratoire.

Soudain, en octobre 1952, JACOTOT et VALLÉE informaient le monde scientifique et la presse que la myxomatose avait fait son apparition sur le sol français. Bientôt, dans toute la France, dans tous les milieux, il ne fut plus question que de ce fléau qui commençait à s'imposer et à se montrer sous son vrai jour. Une espèce de plaie d'Egypte s'abattait sur les lapins et avec une intensité telle qu'elle prenait pour d'aucuns des proportions catastrophiques tout en en réjouissant d'autres ! Du jour au lendemain, cette maladie hier inconnue, acquérait une célébrité amplement justifiée. Ce fut aussi le signal d'un renouveau de travaux scientifiques dans les pays de tous les continents. Chaque jour apporte sa moisson d'idées et de faits nouveaux. Aussi avons-nous pensé, devant l'intérêt que présente la myxomatose, tant au point de vue scientifique que pratique, essayer de résumer le plus complètement possible les connaissances actuelles et de voir dans quelle mesure il est possible, grâce à elles, de lutter contre ce fléau.

C'est en effet aux découvertes de SHOPE que l'on doit de pouvoir actuellement protéger tant bien que mal les lapins d'élevage. Quoique imparfaite, cette immunité paraspécifique conférée par le fibrome de Shope est le seul moyen dont on dispose. Mais d'un point de vue plus spéculatif, les études relatives aux relations qui existent entre les deux virus, rapports qui justement conditionnent les possibilités d'immunisation contre la myxomatose, se sont révélées des sources d'intérêt inépuisables.

ble et, nous le verrons, encore inépuisé. Nous essayerons donc de dégager les points principaux et de donner au lecteur éventuel une idée aussi exacte que possible des divers problèmes qu'a posés et que pose encore parfois cette curieuse affection.

CHAPITRE PREMIER

Définition.

La myxomatose ou mieux, le myxome infectieux, est une maladie virulente, inoculable, très contagieuse, dont l'agent spécifique est un ultra-virus découvert en 1897 par SANARELLI à Montévidéo [117].

Cette maladie affecte essentiellement, sinon exclusivement le lapin domestique (*Oryctolagus cuniculi*). Cliniquement, elle se caractérise par une évolution aiguë, toujours mortelle, au cours de laquelle elle engendre des manifestations cliniques variées et surtout des lésions anatomiques de la surface cutanée, lésions caractéristiques dont l'aspect myxomateux lui ont valu son nom.

Historique.

Mise en évidence et décrite pour la première fois, en 1897, à Montévidéo par SANARELLI [117], la myxomatose fut étudiée longuement par cet auteur ; il ne réussit pas à en cultiver l'agent causal, qu'il baptisa cependant du nom de virus *myxomatosum cuniculi* en raison des lésions tumorales d'aspect myxomateux qu'il engendre chez les animaux atteints.

Cette même maladie fut retrouvée, en 1909, par SPLENORE au Brésil [129], puis en un autre point du Nouveau Continent, la Californie, par PROUTY, KESSEL et MEYER en 1931 [76], enfin par Mc KENNEY et SHILLINGER [73]. Dans l'ordre chronologique se situent, vers 1936, les expériences de Sir Ch. J. MARTIN [86-87] qui introduisit volontairement, en Australie, le virus du myxome en vue de tenter d'y limiter la prolifération extraordinaire des lapins. En 1938, GEIGER et DRAGER [34] entreprirent, en Allemagne cette fois, un essai comparable, qui se révéla infruc-

tueux. En 1942, ARAGAO [10] établit que la maladie sévit à l'état enzootique sous une forme bénigne, parmi les lapins sauvages du genre *Sylvilagus* du Brésil, population considérée depuis lors comme le réservoir originel du virus myxomateux.

Au mois d'octobre 1952, JACOTOT et VALLÉE [60] diagnostiquaient la maladie en France dans la région de Rambouillet. Sur l'origine de ce nouveau foyer, toutes les hypothèses étaient permises. D'aucuns invoquaient une éclosion spontanée, de novo, comme on en admet dans le domaine des maladies viriennes ; d'autres, et le temps se chargea de leur donner raison, accusèrent l'imprudence d'un propriétaire d'Eure-et-Loir, désireux de mettre fin à la pullulation des lapins sur ses terres en y introduisant le virus qui fut à l'origine de l'épizootie européenne.

Cependant, les souches de virus américaines ont été largement distribuées dans les laboratoires du monde entier, ce qui a permis une floraison de découvertes dans un grand nombre de domaines sur cette curieuse et un peu mystérieuse maladie. Il serait évident par trop oiseux d'énumérer dans l'ordre chronologique de leurs travaux tous les auteurs, et ils sont foule, qui ont attaché leur nom à l'étude de la myxomatose. Néanmoins, il convient de signaler les recherches particulièrement fécondes que SHOPE le premier [122], puis d'autres après lui, ont poursuivi sur les rapports présentés par le virus du fibrome de SHOPE, avec le virus myxomateux. Elles sont en effet à l'origine de l'utilisation du virus fibromateux dans l'immunisation parasécifique des lapins contre la myxomatose, qui est, nous le verrons, la seule méthode pratique de prophylaxie médicale à mettre en œuvre contre cette maladie, cause de très sérieux ravages dans les garennes et clapiers français.

Répartition géographique.

Pendant très longtemps la myxomatose n'a été signalée, comme maladie spontanée, qu'en Amérique du Sud : Brésil, Argentine, Uruguay. Au Brésil, nous avons vu qu'ARAGAO a établi que les lapins sauvages constituent vraisemblablement le réservoir originel du virus. Un peu plus tard la maladie sembla remonter vers l'Amérique du Nord, et plus particulièrement en Californie (PROUTY, etc.).

Si l'Australie peut être considérée comme le second continent atteint par la maladie, nous savons que l'éclosion de celle-ci fut parfaitement volontaire, puisque le virus y fut introduit, dans un but expérimental par Sir Charles J. MARTIN vers 1936 [86-87].

Plus rien n'est signalé jusqu'en 1952 où se déclara l'épizootie française au mois d'octobre. JACOTOT et VALLÉE la signalèrent en premier lieu dans le département d'Eure-et-Loir. Mais l'épizootie ne s'en tint malheureusement pas là, et les départements voisins furent vite envahis ; la maladie atteignit rapidement le Nord, l'Est et l'Ouest en épargnant toutefois la Bretagne. Dans le Sud de la France, le Vaucluse paraît être un second centre d'irradiation, après avoir été lui-même directement infecté probablement par l'introduction involontaire d'un animal déjà atteint. En septembre 1953 la myxomatose était décelée par les Services Vétérinaires dans plus de 50 départements. Au printemps de l'année 1954, une dizaine seulement de départements étaient indemnes, dans le Sud-Ouest, le Centre, et parmi les départements bretons.

Mais cette épizootie, primitivement française, devint rapidement une épizootie européenne. En peu de temps, la Belgique, la Hollande, le Luxembourg, les provinces Rhénanes d'Allemagne, étaient infectés.

Au mois de septembre 1953 on signalait également l'apparition de la maladie, en Angleterre, dans le Comté de Kent, puis dans le Sussex, l'Essex. Malgré la protection que lui assure sa position insulaire et l'isolement qui en résulte, l'Angleterre était donc aussi victime de ce fléau. Enfin, dernière en date, l'Espagne fut atteinte dans le courant de l'année 1954.

Epidémiologie.

Ainsi donc la myxomatose nous apparaît-elle comme une maladie très contagieuse, évoluant presque toujours sous forme épizootique. Or, classiquement, on ne reconnaissait à la maladie, dans les conditions naturelles, qu'un pouvoir d'expansion assez faible. En Australie Sir Ch. J. MARTIN en 1936 [86-87] puis, plus récemment RATCLIFFE et ses Collaborateurs [104], ont essuyé d'assez nombreux échecs dans la transmission de la maladie provoquée, notamment dans les régions sèches et désertiques.

Mais l'épizootie européenne nous a montré que la propagation pouvait être rapide et que la maladie pouvait franchir, comme d'un bond, de grandes distances. Ces variations s'expliquent en invoquant les facteurs climatiques, température, humidité, et surtout à la lumière des connaissances acquises sur les agents vecteurs. Depuis SHILLINGER, d'autres auteurs, FENNER, BUTTON, ont insisté sur le rôle des moustiques, et plus accessoirement des autres insectes dans la transmission du contag. Ainsi s'expliquent les résultats très divers observés en Australie. Les échecs ont été notés dans les régions sèches, désertiques, où les insectes en cause sont absents. Par contre, les poussées saisonnières sont en rapport avec l'évolution des moustiques ; on note que les foyers de maladie au voisinage des lacs, rivières, marais, eaux stagnantes, sont toujours très actifs, que la progression des épizooties se fait souvent par les vallées. MARTIN, RATCLIFFE, pensent aussi que la propagation du contag peut refléter des mouvements d'insectes infectés, ou que ceux-ci ont pu être transportés involontairement à d'assez grandes distances, expliquant ainsi les bonds fantastiques du virus. Il convient de ne pas oublier non plus l'importance épidémiologique de certains vecteurs animés tels que : oiseaux, petits fauves. L'homme lui-même peut être parfois en cause.

Tous ces points particuliers de l'épidémiologie permettent d'expliquer en grande partie les variations de virulence du virus dans la nature. Le virus est considéré comme constant. Or les foyers de myxomatose ont été d'intensité très variable. Ainsi donc, là où les insectes, moustiques notamment, pullulent, toutes chances seront offertes à une contamination massive, rapide. Au contraire, là où les insectes n'évolueront pas, l'épizootie ne progressera guère et pourra s'éteindre avec la mort des lapins atteints.

Espèces affectées.

La myxomatose affecte le lapin domestique *Oryctolagus domesticus* dérivé du lapin de garenne européen. Elle frappe également le lapin sauvage, de même ascendance, *Oryctolagus cuniculi*. On sait aussi que le lapin sauvage du Brésil, du genre

Sylvilagus, est considéré par ARAGAO comme le réservoir originel du virus myxomateux.

Parmi les autres léporidés, tous ceux du genre *Lepus* (lièvre américain et européen) de même que les lapins sauvages du genre *Sylvilagus*, se sont montrés réfractaires à l'inoculation du virus, sous quelques réserves.

En effet, jusqu'à présent les lièvres étaient unanimement considérés comme insensibles. Or, quelques constatations faites au cours de l'épizootie française, infirment partiellement cette notion et montrent que certains lièvres sont susceptibles de contracter la myxomatose et de développer une maladie typique. C'est ainsi que dans l'Isère, MAGALLON, J. et O. BAZIN ont signalé le premier cas de myxomatose du lièvre; ils ont montré que les lésions présentées par le sujet, broyées, filtrées puis inoculées, ont permis de reproduire une myxomatose typique chez un lapin. D'autres cas ont été observés, notamment dans le Loir-et-Cher (JACOTOT [67]) et dans le Loiret (LUCAS et *Collaborateurs* [83]).

Une controverse s'est ouverte à ce propos pour savoir s'il s'agissait véritablement de lièvres. D'aucuns admettaient que les animaux atteints appartenaient au genre *Oryctolagus* et non au genre *Lepus*; en réalité, il n'existe pas de lièvres appartenant au genre *Oryctolagus*. D'autres invoquaient l'existence du fameux léporide, hybride de la hase et du lapin ! La question est maintenant résolue. Il est hors de doute que, si le lièvre doit, dans le cas très général, être considéré comme réfractaire, il puisse s'en trouver qui soient susceptibles de contracter la myxomatose et d'en mourir.

Il semblait également démontré que le lapin sauvage *Sylvilagus transitionalis* Bang ou Cottontail, commun en Amérique du Nord, était réfractaire, jusqu'au jour où SHOPE [124] réussit à déclancher chez ce lapin une infection typique par inoculation intratesticulaire. Après 6 à 10 jours d'incubation, SHOPE notait de l'œdème du scrotum et une hypertrophie considérable du testicule. L'examen histologique prouvait qu'il s'agissait bien de myxome infectieux ; cependant, jamais la maladie ne se généralisait et les sujets atteints survivaient. Ce fait est à rapprocher des observations d'ARAGAO citées plus haut, relatives à la myxomatose bénigne développée par les lapins sauvages du Brésil.

Pour les espèces sensibles, en revanche, la maladie se mon-

tre très grave, toujours mortelle, quelles que soient la voie d'introduction ou les tentatives d'atténuation du virus.

Très exceptionnellement SANARELLI [117] puis FISK et KESSEL [77] ont pu trouver des lapins présentant une immunité naturelle spontanée. Nous avons pu nous-même observer un lapin domestique réfractaire à trois inoculations massives, successives à quelques jours d'intervalle, par voie intradermique et sous-cutanée, alors que le même produit virulent provoquait la mort d'autres sujets également inoculés.

En Australie, BULL et DICKINSON [20] ont constaté que le lapin sauvage australien, dérivé de notre lapin de garenne européen, est le seul animal de ce continent à se montrer sensible au virus myxomateux.

La myxomatose n'est transmissible à aucun autre animal, ni dans les conditions naturelles, ni dans les conditions expérimentales. DRIEUX [24] a cherché en vain à inoculer le virus à de jeunes rats, cobayes, en modifiant de différentes façons leur état hormonal. J. et O. BAZIN signalent que, dans leurs expériences, le cobaye se montre totalement réfractaire et n'est jamais porteur de virus. SANARELLI avait pensé que le chien était réceptif au virus, mais les lésions qu'il avait observées relevaient de l'action d'un tout autre microorganisme.

Pour terminer, on a signalé chez l'homme des ophtalmies qui ont été rapportées à l'action du virus myxomateux. Les recherches bactériologiques n'ont jamais pu prouver la présence de ce virus dans l'exsudat conjonctival. Mieux, certains auteurs dont Mac FARLAN, FENNER, se sont inoculés de fortes doses de virus sans en être le moins du monde incommodés. Jusqu'à présent donc, de diverses expériences, il résulte qu'on n'a jamais trouvé que l'homme pût être réceptif au virus myxomateux.

CHAPITRE II

ETUDE DU VIRUS MYXOMATEUX

L'agent de la myxomatose, le virus de SANARELLI, présente les caractères et propriétés générales des ultra-virus.

I. — Propriétés physiques et chimiques.

Filtration : Le virus myxomateux est un agent filtrable. Il franchit les filtres Berkefeld V, mais ne traverse pas les filtres N, non plus que les bougies Chamberland L5 et L7 (MOSES [89] - HOBBS [38-39]).

Dimensions : HOFFSTADT et OMUNDSON [43], BORIES E. et RUSKA [18] ont pu déterminer la taille du virus qui est d'environ 175 m μ . C'est donc un gros ultra-virus.

Charge électrique : NATARAJAN-HYDE [93] ont montré que la charge électrique du virus était négative entre pH 4,9 et 9,3. On le retrouve à l'anode de l'appareil à électrophorèse. Son point isoélectrique est voisin de pH 4,5. Quand le pH est inférieur à 4,1 les protéines associées au virus sont retrouvées à la cathode, mais avant déjà, le virus est inactivé.

Constitution et nature du virus : RIVERS et WARD [108] les premiers, ont obtenu, en traitant des tissus infectés de lapins par extraction mécanique, centrifugations et action de la trypsine, des suspensions de corps élémentaires viriens.

Leur virulence pour le lapin et l'embryon de poulet est très accusée. Ces corps sont agglutinés également par les immuns sérums spécifiques.

Ces éléments ont été obtenus également, grâce à d'autres techniques soit par VAN ROOYEN et RHODES [112] qui centrifu-

gent l'eau de lavage des conjonctives de lapins inoculés par voie oculaire, soit par PILCHER à partir de cultures de virus sur allantoïde d'œuf de poule.

VON BORRIES et RUSKA [18] ont examiné ces corps élémentaires au microscope électronique sous un grossissement de 19.000 à 22.000 diamètres. Ils se présentent sous une forme ovoïde ou polyédrique, à bords réguliers sans crénelures, et ne sont pas limités par une membrane. Les auteurs n'ont pu y distinguer de structure nettement définie.

SCHRAMM [120] par précipitation du virus à l'aide du sulfate d'ammonium, a pu isoler la protéine qui en constitue le substrat. C'est une protéine lourde, dont l'activité pathogène est grande. Après purifications, précipitations, elle est encore virulente au taux de $7 \cdot 10^{-6}$. SCHRAMM, toujours, a apprécié son poids moléculaire à environ 420 millions. Cette protéine, par centrifugation à 16.000 tours/minute se dépose dans la proportion de 99 %.

BALLS, JANSEN, AXELROD [11] ont, en 1939, poussé plus loin cette étude chimique. Le sédiment du virus, concentré par ultracentrifugation, renferme un lipoïde soluble dans le chloroforme. Ce lipoïde, d'après ces auteurs, contient de l'azote, du phosphore et un stérol. Pour d'aucuns, ce lipoïde complexe serait en rapport étroit avec la virulence du virus.

Adsorption : HOBBS a montré que le virus était adsorbable par l'hydroxyde d'alumine ; par contre le charbon de bois, l'oxyde d'alumine, le kaolin, etc., n'adsorbent pas, toujours selon HOBBS, le virus myxomateux [38-39].

II. — Propriétés biologiques.

Le virus myxomateux, comme tous les ultra-virus, ne cultive pas en milieux usuels de laboratoire ; aussi les recherches de nombreux auteurs ont-elles porté surtout sur les méthodes de culture *in vitro* d'abord, puis en ovoculture, sur membrane chorio allantoïdienne. Nous envisagerons les différents résultats obtenus.

a) *Cultures in vitro* : HAAGEN [36], puis HAAGEN et DUSCHENG-HSING [37] tentèrent les premiers la culture *in vitro* du

virus myxomateux. Ils utilisent comme source de virus du tissu myxomateux. Ce tissu est broyé, additionné à 50 % de solution de RINGER, puis centrifugé. On recueille le liquide qui surnage, puis, toujours selon les auteurs, on y plonge pendant 15 minutes des fragments de testicule de lapin, fragments qui sont placés ensuite dans une goutte de plasma et d'extrait de rate de lapin. Les passages du virus sur les fragments de testicule ont lieu toutes les semaines. Les auteurs ont ainsi pu réaliser trente passages et ont constaté que la virulence du virus, non seulement se maintenait mais avait tendance à s'exalter. En effet, la durée de l'incubation, à la suite de l'inoculation d'un tel virus de culture passait en moyenne de 11 à 6 jours.

Ces mêmes auteurs ont utilisé également des milieux de culture à base de poumon, de rate, de foie, milieux qui leur ont donné, utilisés seuls, des résultats beaucoup moins satisfaisants. En revanche, un excellent milieu de culture est constitué par l'association testicule-poumon.

BENJAMIN et RIVERS [12], puis PLOTZ [99], ont cultivé le même virus dans un mélange de liquide de Tyrode et de sérum de lapin, renfermant des cellules en suspension. Ils ajoutent 0,5 cm³ de virus à 2 cm³ de mélange, le tout étant placé dans un flacon de CARREL. Les auteurs signalent que 20 repiquages ont été réalisés, avec toujours une augmentation de la virulence. Au 17^e repiquage, PLOTZ a noté une activité encore nette du virus à la dilution 4.10⁻⁶.

b) *Ovoculture* : C'est LUSH [84] le premier qui décrit la culture du virus du myxome sur la chorio-allantoïde d'embryon de poulet. Les membranes inoculées à une dilution convenable ont présenté des lésions discrètes, mais au maximum de netteté dès le premier passage.

Ces lésions apparaissent, après trois jours d'incubation, en zones blanchâtres, opaques, surélevées, mesurant de 0,5 à 1 mm. de diamètre, à bords plutôt irréguliers. Une dilution de 20 % de membranes confluentes prélevées après trois jours produisait habituellement 3 à 10 lésions lorsqu'elle était inoculée au taux de 10⁻³. Par contre les membranes prélevées après 5 à 6 jours ne contenaient plus qu'environ 5 à 10 % de cette quantité. Les embryons incubés pendant six jours après l'inoculation étaient parfaitement sains. La forme et l'abondance des lésions sur la membrane sont influencées par la dose infectante et par la tem-

pérature de l'embryon avant et après l'inoculation; cette température serait optima, pour THOMPSON et COATES [135] entre 33 et 35°. L'auteur n'a pas observé de perte de virulence du virus pour le lapin après 26 passages sur œuf. Notons que LUSH a montré que pour déceler les quantités minimales de virus, le lapin est plus sensible que la membrane chorio-allantoïdienne. D'ailleurs l'immun-sérum spécifique neutralise moins bien l'infection du virus sur chorio-allantoïde que sur lapin.

Vers la même époque HAAGEN et DU. D. HSING [37] rapportent qu'après 20 passages sur œuf de poule il y a une perte du pouvoir léthal du virus pour le lapin et, au contraire une augmentation du pouvoir pathogène pour l'embryon. Leurs conclusions sont donc nettement opposées à celles de LUSH.

C'est alors que HOFFSTADT et PILCHER [40-41-42] reprenant l'étude de l'ovoculture du virus myxomateux notent que celui-ci produit une modification de la chorio-allantoïde quand il y est inoculé. Ces modifications sont comparables à celles produites par d'autres ultra-virus.

Dans ce cas particulier elles apparaissent comme des granulations situées dans le cytoplasme ecto, meso et endodermique de la membrane. Ces corpuscules sont identiques à ceux qu'ont isolés des tissus myxomateux, RIVERS, WARD, PILCHER, VAN ROOYEN, etc., et constituent des éléments viriens purs. HOFFSTADT et PILCHER concluent que le virus peut cultiver et se multiplier en maintenant sa virulence, pendant 32 passages.

Un peu plus tard, en 1939 [42] ces mêmes auteurs montrent qu'après de nombreux passages le virus infectait bien l'embryon de poulet comme l'indiquent les modifications pathologiques. Enfin, en 1942, rejoignant l'observation de LUSH, qui signalait que l'immun sérum neutralisait moins bien le virus de la chorio allantoïde, HOFFSTADT et PILCHER après de nombreuses expériences affirment que le virus qui cultive sur embryon de poulet n'est pas totalement identique, du point de vue antigénique au virus des lésions cutanées.

HOFFSTADT, OMUNDSON et DONALDSON [44] ont tenté avec succès la culture du virus sur chorio-allantoïde de l'embryon de canard. Ils réussirent 20 passages en série, et ont établi que l'âge optimum de l'embryon était de douze jours (neuf chez les poussins) et les conditions optima de culture de 30 heures à 22° suivies de 24 heures à 35°. D'après eux donc, l'embryon de

canard est utilisable, mais les difficultés d'adaptation y sont beaucoup plus élevées que chez l'embryon de poulet.

D'ailleurs toutes ces recherches, pourtant intéressantes en soi, n'ont pas jusqu'à présent connu de sanction pratique. En effet ou bien le virus d'ovoculture reste trop virulent ou insuffisamment modifié dans sa virulence, ou bien les modifications portent sur ses caractères antigéniques. Dans un cas comme dans l'autre il est impossible de l'utiliser dans la préparation d'un vaccin.

c) *Culture in vivo* : Cette culture a été réalisée et a donné lieu à de curieuses et minutieuses expériences d'auteurs brésiliens, CARDOSO et TORRES [138] qui ont tenté la culture du virus myxomateux par greffe dans la chambre antérieure de l'œil chez le cobaye. Quarante trois cobayes ont reçu soixante dix-huit greffes hétérologues mesurant moins de 2 mm. de diamètre. Dans 23,8 % des cas on note un degré de survivance partielle des greffons dont la taille n'augmente pas jusqu'au 15^e jour. Parmi ces greffes en survie, dans 26 % des cas le virus était encore vivant après transplant, puisqu'il était susceptible de réinfecter le lapin, et ceci, sans que ses propriétés soient pour le moins modifiées.

d) *Pouvoir pathogène* : Le pouvoir pathogène du virus pour l'espèce sensible est considérable. Tous les lapins neufs inoculés à doses convenables, faibles d'ailleurs, sont tués, sauf rarissimes exceptions. Par contre, ce pouvoir est nul pour toutes les autres espèces animales. Le virus myxomateux est donc strictement propre à l'espèce cuniculine. Dans les conditions naturelles, ce pouvoir est sujet à quelques variations qui ne s'expliquent guère que par les facteurs épidémiologiques, car on peut le considérer normalement comme constant dans ses manifestations. (cf. épidémiologie).

Le pouvoir parasitaire du virus est également énorme : on note couramment plus d'un million de doses infectantes par gramme de tissu infecté.

Ce virus est très actif ; comme nous le verrons dans la pathogénie, la dose infectante est de l'ordre d'une particule élémentaire virienne (PARKER [96], JACOTOT [64]. Quand il a pénétré dans un organisme, son action est toujours mortelle, avec des modalités cliniques ou anatomopathologiques qui sont pratiquement sans rapport avec la dose employée.

Au laboratoire on peut envisager de modifier ce pouvoir pathogène. En particulier, par passages en série sur lapin ou sur culture de tissus, nous avons vu que non seulement ce pouvoir se maintenait, mais encore s'exacerbait dans de fortes proportions. En revanche, les modifications en ovoculture, à l'égard du lapin sont peu nettes (HAAGEN signale une légère diminution) ou plutôt pratiquement insignifiantes (LUSH [84], PILCHER, etc.).

— *Adaptation.* — Le virus du myxome est pathogène uniquement pour le lapin et accessoirement pour le lièvre. Il possède une affinité particulière pour le système réticulo-endothélial. Mais on peut aussi obtenir des adaptations du pouvoir pathogène assez curieuses.

C'est ainsi que BERRY [16], au cours d'expériences d'inoculation d'un mélange de virus fibromateux actif et de virus myxomateux inactif, a obtenu une souche baptisée « 80. A Shope », apparue subitement avec des caractéristiques qui se sont maintenues pendant 23 passages sur le lapin. Cette souche se distingue essentiellement par le fait qu'elle engendre une maladie histologiquement différente de la myxomatose et de la fibromatose, et de très faible taux de mortalité (environ 15 %).

HURST [48-49] à son tour, par passages intracérébraux, obtient une adaptation qu'il qualifie de neuromyxome. Cette souche, inoculée par voie intradermique au lapin, n'est plus mortelle. Très stable d'ailleurs, elle se révèle irréversible par passages intratesticulaires. La neuro-myxomatose est plus bénigne que la myxomatose vraie. Mais les différences histologiques constatées montrent qu'en fait il ne s'agit pas d'une atténuation, mais bien d'une modification de l'une des propriétés du virus.

e) *Pouvoir antigène.* — *Sérologie :* Le virus myxomateux possède le pouvoir antigène et immunigène. Un lapin inoculé qui guérit, ce qui est, on le sait, exceptionnel, est par la suite très solidement immun. Mais ce pouvoir ne peut être mis à profit dans la prophylaxie de la maladie, vue l'impossibilité où l'on est actuellement de modifier ou d'atténuer le pouvoir pathogène du virus sans de graves répercussions sur ses propriétés antigéniques.

Immunologiquement, le virus a été bien étudié par WARD, RIVERS [109-110], qui en ont isolé un antigène soluble thermolabile ; par VAN ROOYEN, WARD, qui pratiquèrent les réactions

sérologiques in vitro. Ainsi le virus apparaît antigéniquement bien individualisé et n'entretient aucun rapport avec d'autres virus de maladies du lapin : virus III, « peste », rabbit-pox, papillome infectieux. Par contre, et ceci est d'une importance capitale, SHOPE, puis de nombreux auteurs ont montré les rapports immunologiques étroits, allant pour certains jusqu'à l'immunité croisée, qu'entretiennent le virus myxomateux et le virus du fibrome de SHOPE. Ce point particulier fera l'objet d'une étude détaillée à propos de l'immunisation.

Du point de vue sérologique, l'injection de l'antigène soluble aux lapins, permet l'apparition dans leur sérum de précipitines homologues. Leur sérum nous le savons, agglutine les corps viriens élémentaires. Mais il n'y a malheureusement pas d'anticorps neutralisants, donc point d'immunité vis-à-vis du virus myxomateux. De plus comme nous l'avons vu plus haut, les corps élémentaires de virus de culture sur chorio-allantoïde sont agglutinés à un taux plus élevé par le sérum de lapin immunisé par le virus de culture, alors que les corps provenant de lésions cutanées sont mieux agglutinés par le sérum de lapin immunisé avec le virus de ces lésions (il s'agit d'utiliser pour obtenir cette immunisation, pratiquement impossible, des lapins peu sensibles). Nous aboutissons ainsi aux conclusions de HOFFS-TADT et PILCHER affirmant que le virus de culture n'est pas strictement identique, antigéniquement parlant, au virus des lésions cutanées.

f) *Toxine* : HYDE et GARDNER [54] considérant la rapidité de l'évolution de la myxomatose et le fait qu'apparaissent au point d'inoculation de fortes doses de virus des zones de nécrose plus ou moins étendues, pensèrent que le virus myxomateux sécrétait et libérait dans l'organisme une ou plusieurs substances toxiques. On peut néanmoins estimer que l'apparence normale des divers organes à l'autopsie infirme cette théorie. HOBBS a d'ailleurs émis l'idée que le sérum, débarrassé de toute cellule, ne serait pas infectant. A l'heure actuelle on admet qu'il n'intervient aucune substance toxique dans la myxomatose.

g) *Classification du virus* : FENNER et FARRANT [26-28] ont étudié minutieusement les diverses propriétés du virus myxomateux, et du virus fibromateux, dans le but de déterminer leur place dans la classification des virus. Ils aboutissent aux conclusions suivantes :

La forme, la taille, la composition chimique, la spécificité du virus, les modes de transmission naturelle du virus myxomateux sont très proches de ceux du virus de la vaccine et de la variole aviaire.

De même les inclusions cellulaires du virus myxomateux sont intracytoplasmiques et épithéliales (lésions cutanées) ou ectodermique (embryon de poulet) au même titre que les inclusions des virus du groupe des Varioles. Si l'on considère au microscope électronique les corps élémentaires des deux virus (vaccine, myxome) on trouve une morphologie et une constitution chimique identiques. Par contre il n'y a point de relations immunologiques entre ces deux virus, ni une même sensibilité à l'action de l'éther éthylique, le virus vaccinal étant très résistant, le virus myxomateux au contraire très sensible.

En fin de compte FENNER conclut que le virus myxomateux doit être classé dans le groupe du virus vaccinal, l'analogie étant très poussée.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

Incubation : Le myxome infectieux évolue habituellement en moins de dix jours, y compris la période d'incubation, les manifestations objectives de la maladie s'échelonnant en moyenne sur trois à cinq jours. Mc KENNEY et SHILLINGER [73] admettent une période d'incubation de 8 à 11 jours. Mais cette période est souvent bien plus brève, l'incubation moyenne durant de 4 à 6 jours. Dans les conditions naturelles, ce temps de latence varie d'ailleurs en fonction de la virulence de la souche et de la voie d'introduction. C'est ainsi que très généralement l'ingestion du virus per os est suivie d'une incubation beaucoup plus longue; au contraire, une inoculation par piqure peut être suivie de l'apparition des signes objectifs dans les trois jours.

Les manifestations cliniques de la myxomatose, très caractéristiques, sont rangées sous trois chefs, selon leur siège. Ce sont :

— Les lésions de la face, intéressant surtout l'œil et ses annexes, les lésions ano-génitales, enfin les lésions disséminées du conjonctif sous-cutané.

A) *Lésions de la face. Manifestations oculaires.* — Très généralement, ce sont les premières en date et de loin les plus constantes. Le myxome infectieux débute habituellement par une blépharo-conjonctivite bilatérale. On note du larmolement qui, d'abord discret, devient vite permanent et abondant, cependant que les paupières s'infiltrent, s'œdément progressivement et que la conjonctive est le siège d'une violente congestion. Dès ce stade, la palpation de la région oculaire est très douloureuse. En 24 à 48 heures, la sérosité lacrymale, primitivement limpide,

devient séreuse, muqueuse, puis franchement purulente. Les paupières qui n'ont cessé de s'œdématiser, sont tuméfiées et épaissies au point que tout examen de l'œil est impossible. Lors de lésions accentuées, petit à petit l'œdème gagne toute la face, déterminant notamment des tuméfactions susnasales responsables d'une intense dyspnée. L'animal présente alors un aspect hideux, informe. On parle couramment pour qualifier cette allure de « faciès léonin ».

B) *Lésions ano-génitales.* — D'apparition postérieure aux lésions de la face, elles se manifestent en moyenne 1 à 2 jours après elles. Elles intéressent l'anus, la vulve chez la femelle, l'anus, le fourreau, et surtout le scrotum chez le mâle. Ce sont des lésions d'œdème inflammatoire aigu, d'ailleurs nettement circonscrites. Les zones intéressées sont turgescentes, nettement en saillie sur les régions voisines, et très sensibles à la palpation. Leur consistance est élastique; leur coloration rose-grisâtre d'abord, devient rouge-violacé, vineuse, voire noirâtre en fin d'évolution. De temps à autre, chez le mâle, le signe dominant est une volumineuse orchite.

C) *Manifestations cutanées.* — Le plus souvent, ce sont les dernières en date. Elles apparaissent deux à quatre jours après le début des manifestations pathologiques et se situent en différents points de la surface cutanée. On les trouve notamment sur la face, à la base des conques auriculaires, le long des rayons osseux inférieurs des membres, de part et d'autre de l'échine. Il s'agit de nodosités hémisphériques, dont le volume va de celui d'un grain de blé à celui d'une amande. Régulièrement bombées, non mobiles, ni chaudes ni douloureuses, de consistance ferme, elles font corps avec la peau et sont plus ou moins facilement décelables à la palpation. Signalons qu'après dépouillement de l'animal, la plupart de ces lésions restent adhérentes à la peau, ce qui est important du point de vue de l'inspection des viandes.

Leur nombre n'a rien de fixe, variant de 3 ou 4 à quelques dizaines. Il semble que le nombre et la dimension aillent en augmentant quand l'évolution de la maladie se prolonge dans le temps. Enfin, on note que leur situation est souvent symétrique, fonction probablement de la topographie des éléments lymphatiques.

A côté de ces lésions localisées, existent également des signes généraux et fonctionnels. Au début de l'évolution, la maladie peut s'accompagner d'une légère réaction fébrile. L'état général, intact aux premiers stades, s'altère très rapidement. Dans les derniers jours, l'amaigrissement est très net, l'anorexie et l'apathie totales. Tout au long de l'évolution, la dyspnée et le cornage sont très perceptibles, par suite de l'obstruction plus ou moins totale des cavités nasales et de la tuméfaction de la face.

Parfois, avant toute sortie de l'infection, on peut noter des prodromes : faciès grippé, apathie, horripilation généralisée. Mais toujours l'apparition puis l'aggravation des symptômes s'accompagnent d'une prostration croissante. JACOTOT [64].

Ce tableau symptomatologique est en réalité quelque peu idéal. Il n'est pas toujours aussi complet. On a vu des myxomatoses septicémiques, avec mort très rapide, sans que les signes locaux aient eu le temps de se manifester de façon ostensible.

— *Evolution* : Très rapide, la mort survient le plus souvent en 8 à 10 jours. De toutes façons, la mort est l'issue quasi constante de cette maladie (99 % au moins). Parfois l'évolution peut encore être précipitée vers son issue fatale par l'action de germes de sortie, et plus particulièrement des pasteurella. Dans ce cas, l'agonie est courte, la mort survenant presque à la suite de l'éclosion des symptômes objectifs.

— *Symptômes et lésions chez le lièvre*. — Les renseignements que nous possédons à ce sujet sont fournis essentiellement par JACOTOT et ses collaborateurs [67]; les symptômes et lésions n'ont rien de particulier : on retrouve la blépharite, l'œdème facial et génital, ainsi que la présence de très nombreux myxomes nodulaires dans le conjonctif sous-cutané. Toujours selon ces auteurs, aucune lésion viscérale ne fut relevée.

MAGALLON et O. et J. BAZIN [85] signalent également que le lièvre apporté au laboratoire de Grenoble était porteur de lésions typiques. A l'autopsie, ces auteurs trouvent de la congestion des poumons avec hémorragie sous-muqueuse en nappe de la trachée et des bronches. La rate est boueuse, la vessie distendue mais l'urine parfaitement normale. Quant aux lésions génitales, on retrouvait : orchi-vaginalite, balanite, nécrose du gland.

Ce sont les seuls renseignements que l'on possède actuellement car personne (sauf PROUTY, KESSEL en 1 cas) n'a réussi à transmettre expérimentalement la myxomatose au lièvre.

Anatomie pathologique.

A l'autopsie les lésions de la myxomatose sont presque exclusivement cutanées ou sous-cutanées.

Macroscopiquement, la substance qui épaissit les paupières tuméfie la région anovulvaire et constitue les nodules cutanés présente à tous ces niveaux les mêmes caractères : c'est un tissu myxomateux, d'aspect gélatineux ou muqueux, rose-grisâtre, ou franchement rougeâtre, suivant le degré de vascularisation.

En général, cette substance est très vascularisée, de consistance souple, élastique, de structure homogène. A l'incision, elle laisse sourdre un liquide clair légèrement rosé, qui se révèle toujours hautement infectieux.

Les lésions viscérales internes sont peu accentuées, quoique variables dans leur intensité. Tout au plus peut-on signaler l'hyperplasie des ganglions lymphatiques (axillaire et poplite) plus souvent celle des testicules, parfois aussi celle de la rate. KENNEY, SHILLINGER [73] notent de la congestion et de l'hypertrophie splénique, de même que HOBBS [38]; DRIEUX récemment signale de la tuméfaction, mais aucune atteinte du parenchyme splénique.

Certains auteurs ont relevé des lésions trachéales et pulmonaires sous forme d'hémorragie en nappe, de congestion. Il est logique de supposer que ces lésions se rattachent plus à l'œdème des voies respiratoires qu'à une action propre du virus myxomateux.

Enfin, à la faveur du mauvais état général de l'animal, il n'est pas rare que des infections ou toxi-infections bactériennes se greffent et compliquent la myxomatose; ceci est important à considérer quant aux modifications qu'elles peuvent apporter à l'évolution, et surtout au tableau nécropsique.

Histo-pathologie.

Les tumeurs sous-cutanées, comme les régions œdémateuses présentent à l'examen microscopique un aspect typique et comparable. Il s'agit d'un tissu myxomateux, comprenant un réseau de cellules en étoile, anastomosées entre elles, et qui baignent dans un liquide interstitiel d'œdème à caractère mucoïde.

La prolifération cellulaire se fait aux dépens du mésoderme, surtout des fibroblastes du conjonctif; puis il y a dégénérescence et nécrose particulièrement nettes dans le muscle. Cette multiplication des éléments mésenchymateux présente un caractère exubérant qui l'apparente aux formations néoplasiques et confère au virus un caractère cytotinétique.

HURST [47], étudiant l'histopathologie des différents organes du lapin, a montré que l'endothélium vasculaire des capillaires cutanés et des organes participait à cette prolifération myxomateuse.

AHLSTROM [1] a constaté, comme HURST, qu'à la suite de l'inoculation du virus myxomateux, les réactions spécifiques cellulaires se trouvaient non seulement au point d'inoculation, mais encore dans le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, la moëlle osseuse, le thymus, etc... Pour lui, cette généralisation autorise à classer la myxomatose dans le groupe des réticulo-endothélioses infectieuses. D'ailleurs, fait-il remarquer, on a tort de parler de myxome, terme qui donne à penser qu'il s'agit d'une tumeur vraie. Le caractère septicémique de l'infection, en effet, domine le caractère néoplasique, et l'histologie montre que dans les lésions cutanées, l'exsudation cellulaire l'emporte sur la production de tissu myxomateux. Par contre, toujours selon AHLSTROM, si la prolifération des cellules atteintes est modérée dans les tumeurs cutanées, elle est bien plus nette au niveau des ganglions, de la rate. En définitive, on ne peut donc contester au virus myxomateux un certain caractère néoplasique. C'est d'ailleurs, d'une façon générale, l'avis des anatomopathologistes : on reconnaît au virus causal une double vocation, à la fois septicémique et néoplasique, ce qui différencie le myxome infectieux des tumeurs myxomateuses vraies.

Par ailleurs, AHLSTROM [2, 3, 6] a montré que le caractère néoplasique est plus net quand on examine les réactions au

myxome de lapins immunisés par le fibrome de Shope, puis traités au goudron. Les lésions myxomateuses apparaissent plus extensives, regressent beaucoup moins vite qu'un myxome normal chez un animal immun. De plus, si le myxome naît simultanément chez les lapins immuns au fibromyxome traités au goudron et chez ceux qui n'en ont pas subi l'action, l'évolution ultérieure n'est plus comparable : chez les premiers, la prolifération myxomateuse est infiniment plus abondante, plus anarchique et donne à l'examen microscopique l'impression d'une tumeur vraie.

Sur la participation des éléments ectodermiques au processus, les avis sont très partagés.

RIVERS, en 1927 [106], signalait que les cellules épidermiques de la peau recouvrant les tumeurs étaient le siège d'une dégénérescence cytoplasmique accompagnée de l'apparition de masses acidophiles renfermant des granulations basophiles.

HOBBS [38] confirmait ces données un peu plus tard, cependant que LIPSCHUTZ [82] et STEWART [130] en niaient l'existence.

FINDLAY [31, 32] pensait que les lésions observées par RIVERS traduisaient l'action d'un virus secondaire contaminant le virus myxomateux. Mais plus récemment, HURST [47], HYDE et GARDNER ont confirmé les vues de RIVERS. Il s'agit bien de lésions dégénératives dues au virus myxomateux; mieux encore, ces auteurs ont prouvé que l'action dégénérative s'étendait, non seulement à l'épithélium cutané des tumeurs, mais encore aux divers tissus d'origine ectodermique. D'après eux, seules des variations de virulence du virus expliqueraient les divergences observées par les divers auteurs.

Ces lésions dégénératives, cytoplasmiques ou nucléaires, des éléments épithéliaux sont à l'origine des inclusions spécifiques acidophiles que SPLENDORE [129] décrivait sous le nom de « Corps de Prowazeck Halberstaedter », ou Beaurepaire ARAGAO [9] de « Chlamydozoon myxomæ, puis Strongyloplasma myxoma ». LIPSCHUTZ [82] a observé des granulations qu'il compare morphologiquement à des rickettsies et qu'il nomme Sanarellien cuniculi.

La nature virulente de ces inclusions n'a jamais pu être prouvée. HAAGEN les considère plutôt comme des produits réactionnels ou des débris cellulaires, en s'appuyant sur le polymorphisme de ces inclusions.

EPSTEIN et ses collaborateurs [25], étudiant des coupes fines de myxome au microscope électronique, décrivent des particules de 200 à 300 m μ , qu'ils rapprochent des parties virulentes classiquement décrites. Ces grosses particules semblent résulter de l'agglomération de particules plus petites, très denses. Mais les auteurs ne considèrent pas comme des éléments virulents les particules plus petites.

Tout récemment enfin, THIÉRY [132], étudiant l'histopathologie du myxome infectieux montre que l'aspect macroscopique de la lésion, riche en eau, associé au fait que cette eau semble liée au stroma, oriente les recherches histochimiques vers la détermination des polysaccharides, type acide hyaluronique. Les diverses techniques utilisées par lui tendent à prouver l'extrême richesse de la substance fondamentale en acide hyaluronique, en sorte que les lésions myxomateuses résultent, selon lui, non de l'augmentation du nombre de cellules, qui serait très faible, mais de l'accroissement des produits qu'elles métabolisent. Ces constatations semblant séparer le myxome infectieux à la fois de l'inflammation et des tumeurs, l'auteur, sans rien affirmer, suggère qu'on pourrait tenter de rattacher la myxomatose aux « maladies du collagène ». En ce qui concerne les lésions organiques, THIÉRY confirme les observations classiques. Mais, jamais il n'a pu retrouver la prolifération des endothélium signalée par HURST et confirmée par AHLSTROM, ni dans les lésions, ni dans la rate ou les ganglions. Le virus français serait-il différent du virus américain ? La question reste entière.

Pour terminer, signalons quelques modifications histopathologiques qui intéressent la formule sanguine des animaux infectés. HOBBS signale une diminution des globules blancs au premier stade, puis une augmentation. THIÉRY, par contre, note une polynucléose légère, au début, puis le taux des cellules baisse sensiblement dès le 7^e jour. Ce sont surtout les basophiles qui disparaissent progressivement, pour n'être pratiquement plus représentés à la période préagonique. Par ailleurs, le taux des β globulines du sérum est considérablement augmenté. Ces constatations, nous le verrons dans le chapitre du traitement, ont conduit l'auteur à envisager l'utilisation de l'héparine comme antibiotique du virus myxomateux.

Diagnostic.

Le diagnostic clinique s'inspire tout d'abord de données épidémiologiques. Il s'agit d'une maladie spécifique du lapin (parfois du lièvre) très contagieuse, épizootique à évolution aiguë, toujours mortelle.

En pays atteint par l'épizootie, le diagnostic est facile. Les symptômes, l'aspect de l'animal sont suffisamment évocateurs. Les différentes localisations sont typiques et, quand elles sont associées, ne prêtent guère à la confusion. Même dans les formes septicémiques rapides, on pourra retrouver une localisation quelconque, plus ou moins nettement accusée, qui orientera le diagnostic.

— LE DIAGNOSTIC NÉCROPSIQUE se confond presque avec le diagnostic clinique. En effet, les signes cliniques tiennent essentiellement en des lésions anatomopathologiques qui sont sans ambiguïté. Encore convient-il, le cas échéant, de faire la part d'infections intercurrentes qui pourraient modifier plus ou moins profondément le tableau nécropsique.

— LE DIAGNOSTIC EXPÉRIMENTAL permettra de confirmer si besoin est. Les ensemencements resteront négatifs, de même que la recherche des spirochètes (tréponémose). L'inoculation de matériel virulent soigneusement prélevé permettra facilement, par toutes les voies, de passer l'infection en série sur lapin. Les voies les meilleures, les plus constantes sont : la voie intradermique, sous-cutanée, intratesticulaire, toujours mortelles. On peut encore réaliser des passages sur embryon de poulet par dépôt sur la membrane chorio-allantoïdienne de sang et d'extrait testiculaire filtrés sur bougies L1 et L2. A partir de ce matériel, on passera l'infection en série sur le lapin.

— DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL. — Cliniquement, malgré la facilité du diagnostic, il convient de différencier le myxome infectieux d'un certain nombre de maladies à virus du lapin, qui se traduisent presque toutes par des lésions d'orchite.

— *La variole ou rabbit pox.*

Se traduit par des orchites, kératites, kérato-conjonctivites

spontanées, parfois par de la méningo-encéphalite épizootique. A la période d'état, ces signes sont accompagnés d'éruptions cutanées maculeuses, puis papuleuses caractéristiques. La mortalité est beaucoup moins sévère.

— *Virus III.*

Ce virus détermine une curieuse maladie se traduisant par une orchite guérissant spontanément, ou par des lésions cutanées ou de kérato-conjonctivite guérissant avec *restitutio ad integrum*. Aucune confusion n'est possible. La maladie naturelle passe le plus souvent inaperçue.

Les réactions d'immunité croisée *in vitro* ont montré, nous l'avons vu, que les deux virus (virus III, rabbit pox) sont indépendants du virus myxomateux.

— *Peste des Lapins* (JANSEN [71]).

Cet auteur décrit en 1941 une maladie un peu mystérieuse, spontanée, épizootique, apparue dans des conditions analogues à celles de la myxomatose. C'est lui qui l'a ainsi nommée. Malgré une symptomatologie différente (apathie, diarrhée profuse, violente, puis mort), les œdèmes sous-cutanés et l'exsudat conjonctival accompagnant les autres signes ne manquent pas d'évoquer le myxome. JANSEN ne croit pas à un rapport entre les deux virus.

— *Papillomatose.*

Affection maligne à virus du lapin, facilement transmissible. Cependant, l'aspect verruqueux des tumeurs kératinisées ne rappelle en rien les nodules myxomateux sous-cutanés.

— *Fibrome de Shope.*

Cette maladie ne se rencontre pas spontanément en France. Il s'agit d'une affection locale, bénigne, peu ou pas contagieuse, affectant uniquement dans les conditions naturelles le lapin sauvage du genre *Sylvilagus*. Cependant, comme le fibrome de Shope est utilisé dans la vaccination du lapin domestique français contre la myxomatose, il est bon de pouvoir différencier les deux maladies.

Normalement, le fibrome, après une incubation de trois à

cinq jours, dans les conditions de la vaccination, se traduit par l'apparition d'une tumeur peu volumineuse, localisée, qui disparaît en 15 jours à 2 mois. Cependant, JACOTOT et ses collaborateurs ont pu relever, après AHLSTROM [2] sur un lapin « goudronné », un cas de généralisation du fibrome à la suite d'injections intratesticulaires du virus. Dans les conditions naturelles, on a constaté également cette généralisation chez des lapins angoras. Il est donc utile d'être prévenu de ces possibilités pour ne pas confondre les deux processus.

— *Tréponémose.*

Il existe enfin une autre affection non virienne, pouvant prêter à confusion. Il s'agit de la tréponémose, plus communément appelée syphilis du lapin. Elle se traduit par des localisations génitales, faciales, nasales, anales, avec œdème, boutons, chancres et formation de nodules. Au niveau de la face plus spécialement, on note des papules qui s'ulcèrent facilement. Si l'on ajoute que l'incubation (15 jours à 1 mois) et l'évolution (1 an ou plus) de la syphilis sont considérablement plus longues que celles de la myxomatose, l'on possède suffisamment d'éléments pour distinguer ces deux affections cuniculines.

Pronostic.

Il est extrêmement grave, tant du point de vue médical, puisqu'aussi bien aucun traitement efficace n'est connu et que la prophylaxie se révèle délicate et imparfaite dans ses résultats, qu'au point de vue économique. La haute contagiosité et la mortalité quasi constante de la myxomatose en font un fléau pour les éleveurs, fourreurs, chapeliers et autres

CHAPITRE IV

ETIOLOGIE — PATHOGENIE

I. — Les matières virulentes.

Elles sont représentées pratiquement par tout le cadavre, mais avant tout, par les tumeurs et les lésions myxomateuses (oculaires, génitales, œdèmes infectieux). Ces éléments sont en effet très virulents, beaucoup plus que le sang ou les organes, les titres de virulence à ces différents niveaux dépassant 10^{-6} . Tout aussi virulents sont les exsudats des tumeurs, les sécrétions palpébrales et nasales, rendant possible la transmission directe.

Au moment de la mort, tous les organes sont virulents, mais plus spécialement les ganglions lymphatiques qui sont cent fois plus virulents que le sang. Le foie, la rate, le testicule le sont bien moins. Cependant, au laboratoire, le choix du matériel virulent est aisé.

Dans le sang, la virulence est constante. HOBBS [39, 40] a montré que, non seulement le plasma et le sérum étaient virulents, mais que les globules blancs, eux aussi renfermaient une quantité considérable de virus, ce qui expliquerait la virulence des globules lavés du sang. Cette virulence est très précoce : expérimentalement, quelle que soit la voie d'introduction du virus, dès la 60^e heure, le sang est infectieux (HYDE). Ainsi apparaît nettement le caractère septicémique du virus myxomateux.

L'urine, les matières fécales, le liquide pleural, l'humeur aqueuse sont considérés généralement comme avirulents. Cependant SPLENDRE [129] admet que la virulence des fécès est constante et absolue. HOBBS [38, 39], lui, estime qu'elles ne sont contaminées que lorsqu'il y a sécrétion muqueuse de l'orifice anal. En tout cas, leur rôle n'est qu'incident vis-à-vis des sécrétions oculaires et nasales précocement et hautement virulentes.

II. — Résistance du virus.

Elle varie dans de très grandes proportions suivant les agents que l'on utilise pour sa destruction.

Spontanément, dans la nature, le virus ne possède pas une résistance très élevée. On peut considérer qu'en période estivale, normalement, le virus disparaît du milieu extérieur en trois ou quatre semaines. En hiver, par contre, l'action du froid lui étant favorable dans une certaine mesure, sa destruction nécessite plusieurs mois. Sur les cadavres enterrés, sa résistance a été évaluée à 8 jours environ. En l'absence de conditions favorables au virus, la stérilisation du milieu extérieur s'opère donc assez rapidement.

Considérons l'action de divers agents sur le virus myxomateux.

a) AGENTS PHYSIQUES :

Le froid : Il conserve très bien le virus; celui-ci résiste en effet à la congélation, qui représente un moyen excellent de conservation. HOBBS [38, 39] signale que le virus, placé dans la glycérine à 50 % à la glacière, reste virulent pendant au moins 1 an. En moyenne, dans la nature, sa résistance au gel est de 2 à 3 mois. Ceci est important, car le virus, à la faveur du gel hivernal, peut très bien survivre dans le milieu extérieur pour se retrouver pleinement virulent au moment du dégel printanier et être à l'origine de flambées épizootiques.

La chaleur : Son action labile est intéressante à considérer; de nombreuses expériences confirment qu'il suffit d'une température de 55 à 60° pendant quelques minutes pour inactiver le virus qui n'est alors plus infectieux. La chaleur naturelle exerce ainsi une action stérilisante non négligeable dans le milieu extérieur.

La lumière semble sans influence lorsqu'elle agit seule. Associée à la chaleur, elle détruit spontanément le virus en quelques semaines. Les rayons ultra-violets possèdent une action virulicide assez nette.

Dessication : Le virus myxomateux résiste à la dessication en présence de chlorure de calcium. C'est encore une assez bonne méthode de conservation. HYDE et GARDNER ont montré que sous forme desséchée, le virus se conservait environ 2 mois.

Le pH : Des variations considérables dans l'échelle du pH n'altèrent pratiquement pas le virus myxomateux. C'est ainsi que NATARAJAN et HYDE [93] ont montré qu'il se conservait parfaitement entre $\text{pH} = 12$ et $\text{Ph} = 4,6$. En deçà de ces valeurs, il est rapidement détruit, notamment sous l'effet d'une forte acidité. En pratique au-dessous de $\text{pH} = 4,6$, le virus est très vite tué.

Les rayons X : R. LAGOA [79] a bien étudié l'action des rayons X sur le virus myxomateux. D'après l'auteur, quand l'incidence des rayons atteint une concentration de 294.000 à 378.000 Roentgen, le pouvoir pathogène du virus est atténué, mais demeure. Au-delà de 378.000 r., le virus, par contre, est totalement détruit.

LAGOA, nous le verrons plus loin, a tenté d'utiliser les rayons X pour la production d'un virus atténué capable d'immuniser les lapins.

b) AGENTS BIOLOGIQUES :

Sur les cadavres, le virus résiste environ 8 jours aux phénomènes d'autolyse. Au-delà, il est rapidement détruit. Sa destruction est vraisemblablement liée à des modifications du pH, dès que celui-ci atteint une valeur suffisante, c'est-à-dire au moment où il devient inférieur à 4,6 (cf. action du pH).

* c) AGENTS CHIMIQUES :

L'action des divers agents chimiques est variable. D'une façon générale, le virus se montre résistant aux antiseptiques. SANARELLI, MOSES, HOBBS ont recherché les meilleurs agents de destruction.

Le virus résiste pendant 6 heures à l'action d'une solution à 2 % d'acide phénique. On a observé qu'il fallait 4 jours de contact pour obtenir sa destruction avec des solutions de 0,5 à 1 %.

Les concentrations des solutions de sublimé doivent être supérieures à 1 % pour tuer le virus. Celui-ci résiste 4 jours à une solution de 1 %.

Le chloroforme tue le virus en 24 heures. L'iodure de potassium à 20 % n'en vient à bout qu'après 6 jours de contact, de même que l'eau oxygénée à la même concentration (SANARELLI), (MOSES [90]).

Par contre, l'oléate de soude à la dose de 1 mmg. pour 1 cm³ de suspension de virus, le tue en 2 jours. Un gramme de saponine dans les mêmes conditions, donne des résultats identiques.

La bile a une action intéressante. A 50 %, elle détruit le virus en 4 jours. COOKE et BEST [23] signalent l'action inhibitrice du salicylate de soude. Quant à la glycérine, à 50 %, son action est pratiquement nulle. Le virus s'y conserve au contraire au moins pendant deux ans. MOSES [90].

Le formol enfin se révèle actif. A la concentration de 0,4 à 0,1 %, il fait perdre toute virulence au virus pour le lapin, en 4 jours (préparation des anavaccins). Aux concentrations plus fortes, il constitue un excellent antiseptique.

Au demeurant, les meilleurs antiseptiques sont : le formol à 1 %, la soude à 4 %, les sels d'ammonium quaternaire actifs même à 1/500. Après un contact d'une dizaine de minutes, ces derniers agents font perdre toute activité aux matières virulentes, à la température ordinaire (SAURAT-LAUTIE [119]).

En conclusion :

Pour conserver le virus, on pourra utiliser :

- soit la dessiccation (conservation 2 mois) ;
- soit la congélation en masse (conservation 2 à 3 mois) ;
- soit et surtout la glycérine à 50 % à la glacière (conservation 2 ans).

Au titre des désinfectants, les meilleurs sont représentés par : la soude, le formol, les sels d'ammonium quaternaire.

III. — Réceptivité.

La réceptivité du lapin au virus de Sanarelli est assez mal connue, tant dans ses facteurs intrinsèques qu'extrinsèques. Si l'on met à part la notion d'espèce, aucun fait, aucune donnée précise ne se dégagent de son étude.

a) FACTEURS INTRINSÈQUES :

Espèce : son rôle est de loin le plus important. Dans les conditions naturelles, parmi les mammifères domestiques ou sauvages, seul le lapin domestique ou sauvage, dérivé du garenne européen est réceptif au virus dans la quasi totalité des cas. Cependant, comme nous l'avons vu, quelques réserves s'imposent au sujet du genre *Lepus*, dont certains individus sont susceptibles de contracter une myxomatose mortelle, et au sujet des lapins sauvages cottontails qui contractent la maladie, régulièrement, quand ils sont inoculés par voie intratesticulaire (SHOPE).

BULL et DICKINSON [20] concluent à la spécificité du virus myxomateux pour le seul genre *Oryctolagus*. Tous leurs essais de transmission de la maladie à d'autres animaux ont échoué. DRIEUX et THIÉRY [24] à Alfort ont confirmé pleinement ces données sur les rongeurs couramment utilisés au laboratoire.

La race, le sexe semblent absolument sans importance. L'influence de l'âge est très réduite. Tout au plus a-t-on quelquefois constaté une plus grande résistance au virus chez les lapereaux, mais jamais d'une façon constante et générale.

Enfin, en ce qui concerne la notion d'individu, si on a pu noter des variations de la sensibilité individuelle au virus, ce n'est que très exceptionnellement (SANARELLI, KESSEL, JACOTOT) que l'on a pu trouver des lapins jouissant d'une immunité spontanée, ou même susceptibles de s'immuniser grâce à un virus myxomateux atténué.

b) FACTEURS EXTRINSÈQUES :

On est encore plus mal renseigné sur leur rôle. Les divers facteurs habituellement invoqués (froid, traumatismes, chaleur, maladies intercurrentes, etc...) paraissent ici sans grande influence. THOMPSON et PARKER [134] ont cependant envisagé la myxomatose et ses relations avec la température extérieure. Expérimentalement, une haute température peut modifier sensiblement l'évolution de la maladie chez des lapins inoculés, soumis pendant une certaine durée à cette température.

HOULIHAN et DERRICK [45] ont recherché les effets de la sous-alimentation sur la réceptivité. Ils avaient effectivement constaté que, deux lapins sur six, traités par injection d' α dini-

trophénol, créant une fièvre artificielle, avaient présenté une infection myxomateuse retardée et modifiée en même temps qu'une perte de poids.

Sur 12 lapins recevant pendant 10 jours une ration alimentaire réduite, l'inoculation du virus entraîne l'apparition de lésions tumorales qui sont, par ailleurs, plus petites que chez les témoins. Pour ces auteurs, il semblerait que le virus se soit moins généralisé chez les premiers, car l'écoulement lacrymal est rare et les lésions secondaires absentes chez 8 d'entre eux. Cependant, il convient de signaler que l'évolution globale n'est pas modifiée et que le taux de mortalité est toujours aussi élevé (100 %).

MASON et TWYBLE [88] ont observé l'effet des injections d'isotope radioactif du phosphore P 32 sur l'évolution de la myxomatose expérimentale. Ils ont enregistré des dépôts intra-organiques et sanguins supérieurs chez les animaux infectés, alors qu'au point d'inoculation, la teneur en P 32 est plus élevée chez les témoins. En bref, l'évolution des tumeurs et de la maladie n'est en rien modifiée.

Modes de contagion.

Il existe différents modes de contagion. On a tout d'abord envisagé le rôle de la transmission congénitale; il ne semble pas qu'elle entre en ligne de compte. HYDE et GARDNER ont montré que, si l'immunité ne se transmettait pas des parents à la progéniture, la myxomatose ne se contractait pas non plus in utero. D'après ces auteurs, dans les conditions normales, la barrière placentaire est infranchissable et imperméable au virus myxomateux.

— *Contagion directe.* — Son rôle a été considéré longtemps comme exclusif. De fait, la myxomatose est une maladie qui se transmet assez facilement par cohabitation ou par contact direct avec des objets souillés par des excréments virulents. WHITE [140] pensait qu'il fallait un contact d'environ une heure et demie avec des malades ou des cadavres pour que l'infection fût assurée. De même, il constatait que des animaux neufs placés dans une cage contaminée, contractaient régulièrement la myxo-

matose. Diverses expériences ont prouvé depuis (JACOTOT en particulier [64]) que si la cohabitation suffit souvent à assurer la contagion, il n'en est pas toujours ainsi : des animaux sûrement exposés à la contamination pendant un temps parfois très long peuvent ne pas contracter la maladie et rester indemnes. Dans les conditions naturelles, il est logique de penser que certains animaux peuvent ainsi échapper au contag. D'ailleurs, la contagion directe, à elle seule, ne suffit pas à expliquer le développement des épizooties que l'on a connues.

— *Contagion indirecte.* — Son rôle s'affirme de plus en plus au fur et à mesure que nos connaissances sur la myxomatose se développent. Elle s'exerce par l'intermédiaire de nombreux vecteurs.

Les uns sont inanimés : ce sont les classiques vecteurs passifs de toutes sortes de maladies, et ils sont connus depuis longtemps. Ce sont les aliments, les fourrages, les boissons, les objets de pansage, etc.... récemment souillés par des excréments virulents. Ceci oblige donc à une hygiène stricte des locaux et du matériel en cas d'épizootie.

Mais le rôle principal est joué par les vecteurs animés; bien qu'on l'ait longtemps ignoré, on fut mis dans l'obligation de penser à ce mode de transmission du virus, car les différents facteurs invoqués jusque là ne permettaient pas d'expliquer les bonds inopinés de la contagion, ni sa propagation rapide souvent à de longues distances.

Si ARAGAO [8] avait pensé que la puce du chat, *Cténocéphalides felis*, pouvait transmettre l'infection, ce qui est vraisemblable, il fut le premier avec SHILLINGER à entrevoir le rôle des moustiques comme porteurs de virus, rôle qui devait se révéler considérable.

TORRES [137] prouve par la suite le rôle de *Culex quinquefasciatus*, et ARAGAO celui d'*Aedes aegypti* et *Aedes scapularis* [10]. En Australie, les moustiques les plus fréquemment en cause sont *Culex annulirostris* et *Anopheles anulipes*, dont la zoophilie pour le lapin est bien connue.

Des Simulidés, des poux (*Haemodipsus*) et aussi quelques acariens sont susceptibles de transmettre le virus, mais de façon beaucoup plus incidente. JACOTOT et ses collaborateurs [67], sur un lièvre myxomateux, ont isolé une tique du genre ixodes, dont

le produit de broyage, inoculé à un lapin, provoqua l'apparition chez ce dernier, d'une myxomatose mortelle.

Diverses expériences ont été réalisées sur les modalités de la transmission du virus par les insectes sanguicoles. C'est ainsi que FENNER, DAY, etc..., ont pratiqué des infections expérimentales de moustiques dont les conclusions sont les suivantes [29] :

— Quand le moustique (en l'occurrence *Aedes aegypti*) est nourri sur l'oreille d'un lapin infecté, jamais il ne peut transmettre la maladie à un autre lapin, bien que le virus soit retrouvé dans son sang.

Si par contre, il est nourri sur une lésion myxomateuse, sa trompe se contamine et il devient dangereux, et ceci pendant 25 jours au moins après le repas infectant. Mais, ce qui est très important, jamais on n'a décelé de multiplications du virus dans les organes du moustique, qui n'est donc pas hôte intermédiaire, mais simplement agent mécanique de transmission par son appareil suceur contaminé.

Les larves et les œufs d'une femelle infectée ne renferment pas non plus de virus.

Dans les conditions naturelles, on considère par ailleurs que le lapin malade est infectant pour le moustique pendant environ six à huit jours, durée moyenne de l'évolution de la myxomatose. Sachant que ce virus reste infectieux pendant au moins 25 jours, on comprend aisément le rôle essentiel des moustiques, qui fut amplement démontré en Australie (Ch. J. MARTIN [86, 87]).

Enfin, signalons que les oiseaux, les corbeaux notamment, sont considérés actuellement comme des vecteurs possibles. Selon RAMON, l'homme lui-même peut se faire volontairement ou non l'introducteur et même le propagateur de la myxomatose.

Modes de pénétration du virus.

Expérimentalement, toutes les voies d'introduction se révèlent utilisables, même la voie digestive; SANARELLI l'avait déjà noté, mais HOBBS pensait que le pH du milieu stomacal devait inhiber le virus. Or, JACOTOT et VALLEE ont signalé un myxome mortel en 4 jours, après dix jours d'incubation et consécutif à l'ingestion de matières virulentes [70].

Parmi les voies les plus sévères, se situent les inoculations intradermiques (palpébrale par exemple) : leur emploi raccourcit souvent la période d'incubation; puis les inoculations intratesticulaires dont le pourcentage de succès est élevé : cette voie est d'ailleurs la seule qui permette l'infection des cottontails sauvages, considérés normalement comme réfractaires.

Le dépôt de virus sur la conjonctive ou dans les culs de sac conjonctivaux permet d'engendrer la myxomatose. Mais le pourcentage d'échec semble assez important.

Normalement, le virus ne franchit pas la peau saine, mais on infecte facilement le lapin sur une peau rasée et scarifiée (HOBBS, GARDNER).

Dans l'inoculation intraveineuse, on voit les tumeurs se localiser sur le tégument aux points où celui-ci présente des lésions traumatiques naturelles. Il est bien connu que le traumatisme localise l'infection.

On peut enfin déclancher la myxomatose par voie intracérébrale. HURST cependant, a montré qu'au fur et à mesure des passages, on pouvait obtenir une adaptation du virus (neuro-myxome), virus qui réinoculé par la voie intradermique au lapin, se montre beaucoup moins pathogène.

Dans les conditions naturelles, on admet que ce sont la muqueuse oculaire, souillée fréquemment et de diverses manières (pattes, lors de la toilette, par exemple), et la muqueuse digestive à la faveur d'une alimentation contaminée, qui constituent les portes d'entrées principales du virus, quand les agents vecteurs animés (moustiques) ne peuvent être considérés comme les grands responsables par leurs piqûres.

Pathogénie.

L'analyse des manifestations cliniques et des caractères anatomopathologiques du myxome infectieux nous a permis de constater qu'il présentait des aspects particuliers qui font qu'il n'est ni franchement une affection inflammatoire, ni totalement une affection tumorale. Il y a incontestablement septicémie dans la myxomatose et nous avons vu que le caractère septicémique semblait même dominer le caractère néo ou pseudonéoplasique. Le virus myxomateux a, en effet, des vocations multiples : s'il

est à tendance septicémique et inflammatoire, il n'en a pas moins de manifestes propriétés cytotinétiques. Par ailleurs s'il s'attaque plus spécialement aux éléments mésodermiques, il n'en est pas moins actif, pour la plupart des auteurs, sur les éléments ectodermiques. C'est de ce mélange de propriétés du virus causal que résulte la physionomie particulière et très typique du myxome infectieux.

Après l'incubation on note l'apparition de signes généraux et locaux, soit simplement une réaction locale tumorale. Mais, expérimentalement, quelles que soient la voie d'introduction et l'évolution future, on retrouve toujours le virus dans le sang circulant, qui dès la 60^e heure, se montre infectieux (HYDE).

Au moment de la mort, le virus ayant considérablement proliféré, est retrouvé partout dans l'organisme, mais surtout dans les œdèmes et les ganglions lymphatiques.

Notons que les passages en série du virus sur lapin, augmentent considérablement sa virulence et son caractère septicémique. Au maximum de sa virulence, ce virus peut alors tuer un lapin en 4 à 5 jours, sans qu'apparaisse la moindre localisation tumorale.

PARKER [96] a soulevé un point particulier de la pathogénie. Après qu'on eut isolé les corps élémentaires myxomateux et constaté que leur virulence était typique, on s'est demandé qu'elle était la valeur infectieuse quantitative de ces éléments, c'est-à-dire s'il suffisait d'un seul de ces corps pour déterminer une lésion spécifique.

PARKER a conclu que le virus du myxome se comporte, dans l'inoculation intracutanée, comme si l'infection était provoquée par un corps élémentaire unique. Il réalise 40 inoculations intradermiques d'une série de dilutions de 10^{-5} à $10^{-7.4}$ d'une suspension de corps élémentaires et note, pour chaque dilution, le nombre de résultats positifs. Il obtient ainsi une courbe proche de la courbe théorique calculée dans l'hypothèse qu'une seule particule est responsable de l'infection. La courbe basée sur l'hypothèse de deux particules, s'écarte bien plus nettement des points expérimentaux. Disons que l'analyse statistique plaide aussi en faveur de la première hypothèse.

CHAPITRE V

IMMUNOLOGIE

La myxomatose est considérée comme une affection mortelle dans 99 % des cas chez le lapin du genre *Oryctolagus*. Seuls quelques rares cas de résistance spontanée ont pu être observés, par SANARELLI, FISK [33], RIVERS [107], HOBBS [39], encore qu'il s'agisse, dans ces observations, d'animaux ayant guéri après avoir contracté la maladie. Sir Ch. J. MARTIN [86-87] a signalé par contre, des animaux réfractaires, soumis à une contamination massive, puis inoculés expérimentalement, sans qu'apparaisse jamais la maladie spécifique. JACOTOT et ses collaborateurs [64] en ont relevé aussi, très récemment, trois cas au cours de leurs expériences.

Les lapins du genre *Sylvilagus* sont eux, immuns naturellement, sauf dans le cas de l'inoculation expérimentale intra-testiculaire. Leur maladie est d'ailleurs bénigne. On sait qu'à l'état naturel, ils sont porteurs sains et constituent le réservoir originel supposé du virus. Enfin, pour le genre *Lepus*, nous avons vu que, à quelques exceptions près, l'état réfractaire existe naturellement.

Ainsi donc, étant donné la grande sensibilité des lapins au virus et l'échec systématique de toute tentative de traitement, seules pouvaient être envisagées, pour rendre les animaux réfractaires à la contagion, les méthodes d'immunisation. De très bonne heure les recherches ont été orientées dans ce sens.

A. — Immunisation active.

Dès 1911, MOSES [89] pensait à atténuer le virus par les méthodes classiques : chauffage, chloroforme, formol, inclusion dans des substances grasses irrésorbables, etc. Tous ces essais

furent des échecs, comme le prouvèrent à nouveau plus tard FISK et KESSEL [33].

HYDE et ROSCOE [115] signalaient ensuite que le lapin se montrait résistant au myxome dans une certaine mesure, quand il a été traité par des injections de virus chauffé pendant trente minutes à 60°. Après 5 injections de 1 à 2 cm³, à trois ou quatre jours d'intervalle, les auteurs observaient, selon les animaux, divers degrés d'atténuation de la réaction à l'inoculation d'épreuve. D'une façon générale la mort des animaux traités était retardée jusqu'au 17^e jour, alors que les témoins mouraient en 7 à 11 jours. Ils ont pu également observer quelques rares survies, suivies de l'état réfractaire total.

MAC KEE [72] reprenant ces expériences, constate que le virus seul, chauffé, donc inactivé, ne vaccine que très légèrement. Mais si on joint à ce virus inactivé un pneumocoque du type III ou encore bacterium lepi-septicum, l'immunité obtenue est plus solide. Ce pneumocoque détermine sous la peau une lésion inflammatoire qui guérit en quelques jours et semble aider au développement d'une allergie paraspécifique.

KEE traite ainsi trente-trois lapins dont vingt-cinq résistent à l'inoculation d'un virus actif. Chez ces lapins résistants, l'inoculation donne naissance à des lésions très circonscrites, contrastant nettement avec les lésions étendues des lapins témoins. L'évolution vers la mort n'est pas absolue, puisqu'il y a 25 survivants. D'ailleurs, même chez les animaux qui succomberont, la survie est plus longue que chez les témoins. Les lapins qui survivent sont ensuite très solidement immuns à une réinoculation. KEE se demande, en conclusion, si le pneumocoque rend le virus meilleur antigène ou bien s'il accroît la perméabilité des cellules sensibles du lapin à l'antigène myxomateux.

THOMPSON et PARKER [98-133-134] mettant à profit la thermosensibilité du virus, réussissent à provoquer un certain état d'immunité expérimentale. Ils inoculent des lapins à l'aide de dilutions variées, puis les placent, deux mois durant, dans des cages à température constante, allant de 35° à 41°.

Ils constatent qu'à 35°, l'évolution de la maladie est typique, c'est-à-dire fatale dans le délai classique. Aux températures intermédiaires, l'évolution se modifie, la survie va en s'accroissant, et la mort n'est plus obligatoirement le terme de la maladie. A 41° enfin, aucun lapin ne contracte la myxomatose. Ceux-ci

sont d'ailleurs, par la suite, parfaitement réfractaires à une réinoculation de virus actif.

En 1952, ROCHA LA GOA [79] a tenté de modifier le virus myxomateux à l'aide des rayons X.

Ses conclusions sont les suivantes :

Quand l'incidence des rayons atteint une concentration de 294 à 378.000 r. on note une atténuation du pouvoir pathogène du virus. Des animaux, en effet, inoculés avec ce virus, ne contractent pas tous la maladie, ou développent une myxomatose plus lente dans son évolution. D'ailleurs l'étude histopathologique des lésions les plus marquées, dans le cas d'évolution lente, a prouvé qu'elles étaient moins sévères, moins extensives que celles produites par un virus pleinement virulent. Il n'y a donc pas de mutation avec cette incidence, et le pouvoir pathogène bien qu'atténué, l'est insuffisamment.

Si l'incidence est supérieure à 378.000 r, le pouvoir pathogène est totalement détruit. Mais en revanche, tout pouvoir antigène et immunigène a également disparu. Des lapins inoculés avec ce virus irradié, succombent tous à une myxomatose typique, à la suite d'une réinoculation, 33 jours après, d'un virus virulent.

Le virus myxomateux irradié reste donc, dans le premier cas trop pathogène, ou bien dans le second cas, ne garde pas ses propriétés immunisantes. Rien n'est donc à espérer de cette méthode.

A la même époque, KERCHER [75] a repris les essais d'inactivation du virus au formol, à la chaleur, ou de modification par passages sur œufs. Jamais il ne put obtenir de virus susceptible de donner un vaccin.

Plus récemment, SANCHIS-BAYARRI, GARCIA, RESENDE, etc., ont essayé de produire un anavaccin. Ils traitent par le formol à 0,4 % puis 0,1 %, selon les règles de RAMON, une souche très virulente (active au 1/1.000.000). Cette souche ayant perdu toute virulence au quatrième jour pour le lapin, est diluée au 1/10, puis injectée à la dose de 1 à 8 cm³, sans provoquer aucun trouble. Mais, et bien que le sérum des animaux ait présenté un léger pouvoir virulicide, il n'y eut pas d'immunisation active, car tous les lapins succombèrent, dans les mêmes délais que les témoins, à l'injection sous-cutanée de la dose minima mortelle de virus.

De même JACOTOT et VALLÉE [62], après avoir extrait de tissus infectés de lapins des anavirus, formoles, auxquels ils adjoignent un gel d'alumine comme adjuvant de l'immunité, ont noté des échecs constants dans leurs essais de vaccination.

Aucune méthode d'immunisation active, devant les médiocres résultats obtenus, n'est entrée dans le domaine pratique.

B. Immunité paraspécifique (fibrome de Shope).

Les observations de SHOPE, sur les relations immunologiques existant entre les virus fibromateux et myxomateux furent beaucoup plus riches de conséquences. L'application de ces notions a abouti à la production du seul vaccin utilisable actuellement, vaccin qui confère au lapin, probablement par un phénomène d'interférence, une immunité paraspécifique vis-à-vis de la myxomatose.

Relations entre les deux virus.

Du point de vue épidémiologique et symptomatologique, nous avons affaire à deux maladies viriennes du lapin, extrêmement différentes. D'une part le myxome infectieux, affection contagieuse, toujours mortelle, épizootique, atteignant plus spécialement le lapin domestique, d'autre part le fibrome de SHOPE, affection bénigne, locale, peu ou pas contagieuse, affectant le lapin sauvage.

Mais déjà en 1931 SHOPE [122-123] découvrait fortuitement des relations immunologiques étroites entre les deux agents causals. Il montre en effet, que des cottontails inoculés au virus myxomateux, auquel ils sont peu sensibles, se révèlent quand ils ont présenté une lésion locale, résistants au virus du fibrome. Lors de ces expériences premières il ne put mettre en évidence d'anticorps neutralisants.

En 1936 il reprend ses expériences, et retrouve chez les cottontails guéris de la myxomatose une immunité solide contre le fibrome, et peut montrer la présence d'anticorps dans le sérum des animaux.

Réciproquement, les lapins domestiques guéris du fibrome, sont immuns au myxome. Le sérum des convalescents du fibrome neutralise le seul virus fibromateux, mais il devient également neutralisant pour le virus myxomateux, après inoculation de ce dernier, inoculation sans danger dans le cas particulier.

Quant aux cottontails, inoculés par voie intratesticulaire au virus myxomateux, s'ils ne généralisent pas la maladie et survivent, leur sérum est neutralisant pour les deux virus [124].

Mac KENNEY et SHILLINGER [73] étudiant vers la même époque la question, concluent, quant à eux, à l'absence d'immunité conférée par le virus du fibrome vis-à-vis de la myxomatose. SHOPE [127] reprend alors ses travaux dans des conditions très strictes. Il inocule 14 lapins au fibrome, soit par voie intradermique soit par scarifications cutanées. Ces lapins développent alors en 12 à 15 jours des tumeurs, puis guérissent en l'espace d'un mois. Ils sont ensuite placés pendant 33 jours en contact étroit, par cohabitation permanente, avec un lapin atteint de myxomatose. Celui-ci meurt après avoir transmis l'infection à 9 témoins successifs qui, tous, succombent 13 à 14 jours après le contact infectant. En revanche, aucun lapin fibromateux ne contracte la maladie.

BERRY et LIGHTY [13] (1936) apportent, à leur tour, des preuves concrètes de cette immunité croisée. Sur 60 lapins domestiques, guéris du fibrome, 70 % survivent à l'inoculation d'une souche très virulente de myxome. 35 cottontails sur 35, inoculés par voie intraveineuse ou intracutanée avec du virus myxomateux résistent invariablement, et 15, par la suite se montrent résistants au fibrome. Enfin 50 cottontails guéris du fibrome se révèlent résistants aux deux virus à la fois.

HYDE [58] a pu prouver que dans cette immunité croisée, la protection conférée par le fibrome est presque immédiate. Si on inocule des lapins au flanc gauche avec du virus fibromateux, par voie intradermique, et qu'on les éprouve ensuite par inoculation de virus myxomateux dans le flanc droit, dès la 48^e heure on peut noter un certain degré d'immunité. Cependant, quelques individus seuls résistent à une inoculation simultanée. Mais, passée la 72^e heure, aucun animal inoculé au fibrome ne présentera d'infection myxomateuse généralisée ; au maximum de réaction on peut noter un petit nodule cutané au point d'inoculation. Cette immunité aussi rapide paraît ne pouvoir s'établir et s'expliquer que par un phénomène d'interférence.

Ces résultats, bien que soulignant une parenté étroite entre les deux virus, ne permettent cependant pas de conclure à leur identité totale.

En effet, le fibrome infectieux apparaît comme une entité spécifique, différente de la myxomatose. D'une part les lapins guéris du fibrome et inoculés au myxome par voie intratesticulaire, ne font pas de maladie généralisée ; il n'y a pas non plus destruction du virus qui persiste pleinement actif dans le testicule et peut être transmis en série à d'autres lapins immuns grâce au fibrome ; mais aussi son pouvoir infectant demeure total pour le lapin domestique neuf qui succombe à son inoculation. D'autre part, HYDE (K.) [5] après avoir montré qu'un certain nombre de leurs caractères sont analogues, tel que : difficulté de filtration, inactivation à 55°, mêmes réactions à l'électrophorèse, conclut, lui aussi, à la non identité des deux virus.

D'ailleurs les deux affections se distinguent également de façon très nette du point de vue clinique et épidémiologique. Le myxome est bien plus contagieux et présente à la pyrétothérapie une sensibilité de loin supérieure à celle du fibrome (THOMPSON-PARKER [98]).

Différentes épreuves réalisées *in vitro* confirment cette hypothèse. VAN ROOYEN [114], puis VAN ROOYEN et RHODES [113] pratiquant la fixation du complément avec le virus myxomateux, AHLSTROM [5] et ANDREWES [7] avec le virus fibromateux, aboutissent à des conclusions identiques. Il y a bien dans le sérum des lapins atteints de l'une et l'autre maladie ou convalescents, des anticorps fixateurs du complément, mais jamais de relations croisées. Les lapins immunisés au fibrome de SHOPE ne fixent pas l'antigène myxome. Si on les réinocule avec du myxome, on trouve dans leur sérum des anticorps pour le myxome, alors que les anticorps antifibrome sont très rapidement éliminés et ne se retrouvent pas. Les anticorps antimyxome persistent, eux, huit semaines au moins.

HYDE [56-58-59] a montré que le sérum de lapin neuf ne fixe ni le virus fibromateux, ni le virus myxomateux. Le taux de fixation du virus fibromateux est plus élevé que celui du virus myxomateux chez les lapins fibromateux, alors qu'il est sensiblement le même dans le sérum d'animaux inoculés aux deux virus.

SHAFFER a repris plus tard des expériences identiques. Il constate que le sérum des lapins inoculés à l'aide de virus inactivés par la chaleur, fixe, après guérison des maladies provoquées (fibrome ou myxome) les virus myxomateux et fibromateux.

Il a obtenu des réactions d'immunité croisée dans tous les cas, mais il conclut que l'identité n'est pas complète entre les deux types antigéniques, car la réaction est plus forte quand l'antigène est en présence du sérum hémologue.

RIVERS et WARD [108] dans le même but, ont recherché les épreuves de précipitation *in vitro*. Ils constatent qu'il y a précipitation spécifique quand on met en présence un filtrat de myxome et un sérum antispécifique. Si on utilise du sérum antifibromateux, la précipitation est observée également, mais elle est plus discrète (le pouvoir antigène du virus myxomateux s'avère donc bien supérieur à celui du virus fibromateux).

Les mêmes auteurs [108] étudiant les épreuves d'agglutination des corps élémentaires, concluent que le sérum anti-myxome agglutine spécifiquement les corps élémentaires du myxome alors que le sérum de convalescents de fibrome n'agglutine que très légèrement ces corps.

Pour LEDINGHAM [80] ces agglutinines ne seraient guère spécifiques. En effet, si des lapins inoculés de myxome ou de neuro-myxome de HURST, ont un sérum qui agglutine les corps élémentaires du fibrome, les agglutinations apparaissent à l'analyse indépendantes des anticorps neutralisants, donc ne permettent aucune conclusion quant à l'identité des deux virus.

SHAFFER [121] par la suite, confirme l'opinion de LEDINGHAM et démontre qu'il y a réellement présence d'agglutinines pour le myxome dans le sérum de lapins guéris du fibrome. Comme LEDINGHAM, il pense que ces agglutinines auraient le pouvoir de localiser *in vivo* le virus myxomateux ou fibromateux au point d'inoculation.

Dans l'ensemble le virus myxomateux se comporte donc *in vivo* et *in vitro* comme si son pouvoir antigène était supérieur en quantité et en qualité à celui du virus fibromateux. Mais les conclusions qui se sont dégagées de l'interprétation des résultats obtenus furent très différentes. NAUK [94] pensait ainsi qu'il s'agissait de deux variétés d'un même virus séparées par mutation et différant surtout par le degré de virulence. SHOPE con-

clut, à la suite de nombreuses expériences, à l'impossibilité, au contraire, de transformer, soit par adaptation, soit par exaltation de sa virulence, le virus fibromateux en myxomateux.

BERRY, LIGHTY, etc. [13-14-15] à l'opposé, estiment possible cette transformation. D'après les conclusions d'expériences très controversées, il existerait un facteur, produit de l'exaltation de la virulence du virus fibromateux, thermostable à 75°, qui conférerait sa virulence au virus myxomateux. HYDE et HOULIHAN se sont tous deux élevés contre cette interprétation. Rappelons que BERRY cependant a réussi à obtenir par mutation, une souche atténuée de myxome, dont la propriété principale est le faible taux de mortalité. C'est la souche « 80-A Shope », qui produit des lésions différentes à la fois de celles du myxome et du fibrome (cf. adaptation).

La question n'est actuellement pas tranchée de façon définitive, mais il semble bien difficile de conclure à l'identité des deux virus.

Quoiqu'il en soit de cette parenté, les applications qui en découlent n'en demeurent pas moins réelles dans le domaine de l'immunologie. Nous avons vu que SHOPE obtenait de bons résultats avec le virus fibromateux dans l'immunisation contre le myxome, dès 1936 [124-125], mais il notait qu'il lui était difficile de conserver le virus fibromateux dans un état actif. La question en était demeurée là sur le plan pratique, jusqu'en 1952 où SIDERI et ses collaborateurs [128-129] reprirent l'idée de la vaccination antimyxome par le virus fibromateux. Le matériel utilisé par ces auteurs est constitué par des testicules de lapins infectés de fibrome, conservés dans la glycérine à 50 % et placés au frigorifique pendant 6 mois environ. Ce matériel subit ensuite un certain nombre de passages intratesticulaires, cutanés, ou sous-cutanés. Le produit obtenu à partir de ces passages est alors réinoculé par les trois voies considérées. Les auteurs observent alors que le produit conservé n'est pas infectieux quand il est introduit par voie sous et intra-cutanée, alors qu'il engendre dans les testicules des lésions typiques.

Le virus issu du premier passage intratesticulaire, inoculé sous la peau, y provoque des réactions inflammatoires, mais jamais de tumeurs. Cependant après trois passages, toujours par cette voie, la virulence et l'infectivité pour la peau se rétablissent et le virus peut être utilisé par toutes les voies.

Tous les lapins qui servirent à ces expériences reçurent ensuite du virus myxomateux, après avoir été classés dans les trois catégories suivantes :

— Lapins dont les lésions fibromateuses avaient disparu.

— Lapins chez lesquels aucune réaction n'était notée trois ou quatre semaines après inoculation.

— Enfin, lapins qui avaient subi l'ablation des testicules, après guérison à la suite de l'intervention.

Les conclusions de ces expériences furent très nettes : les animaux qui, précédemment, n'avaient pas développé de fibrome ou qui n'avaient montré que des réactions inflammatoires, succombèrent tous à l'inoculation d'épreuve de virus myxomateux.

Par contre, environ les deux tiers des animaux qui avaient présenté des fibromes typiques (7 sur 12) se révélèrent solidement immuns à la myxomatose.

Ainsi donc se trouvent confirmés les résultats obtenus bien avant par SHOPE. Il semble que le phénomène qui se produit dans l'organisme s'apparente à un phénomène d'interférence. Le virus de SHOPE peut être considéré comme un virus incomplet, qui va occuper les cellules sensibles du lapin, et l'immuniser ainsi par préemption, la place étant au premier occupant, contre le virus myxomateux.

Les applications pratiques qui ont sanctionné ces expériences furent la production d'un vaccin mis en service lors de la dernière épizootie de myxomatose. Le vaccin, utilisé actuellement en France et commercialisé, se présente ainsi comme une suspension parfaitement limpide de virus de SHOPE, pleinement vivant et virulent, préparée dans les conditions décrites par SHOPE puis SIDERI. Sa conservation est malheureusement de courte durée, deux à trois semaines environ. Il est fortement recommandé de le garder au frais et à l'obscurité.

Le vaccin est introduit par voie sous-cutanée, à la dose de 0,5 cm³ ce qui représente environ 2.000 unités vaccinales (JACOTOT). Dans les dix jours suivant l'opération, il se développe alentour ou au point d'inoculation un petit fibrome, dont la taille excède rarement celle d'une amande. On admet en principe que ce nodule se résorbe en l'espace de 3 à 4 semaines, mais on a pu observer des tuméfactions persistant plusieurs mois. Il est possible également de constater, comme l'ont fait JACOTOT et ses

collaborateurs [68-69], une généralisation de la fibromatose à la suite de la vaccination. Deux cas ont été signalés, l'un expérimental, consécutif à une inoculation intratesticulaire, le second sur des lapins angoras vaccinés dans les conditions de la pratique. Pour ceux-ci les lésions disparurent en une semaine environ, et ils guérirent non sans avoir subi une perte de poids sensible.

L'immunité qui s'établit est, on le sait, une immunité parasécifique, qui ne se transmet guère à la progéniture. Son intérêt majeur réside dans sa rapidité d'installation. Parfois elle est totale dès le troisième jour, mais d'une façon générale il vaut mieux la considérer comme acquise à coup sûr seulement après 5 ou 6 jours (JACOTOT-VALLÉE).

Si l'on opère dans des conditions satisfaisantes, en particulier en milieu non contaminé, puisqu'il s'agit d'un vaccin vivant, une seule injection suffit. Par contre comme l'immunité conférée par le vaccin utilisé actuellement semble de courte durée, de l'ordre de six mois environ, il est recommandé, en période d'épizootie, de renouveler l'injection tous les 6 mois. Les moyennes de succès obtenus expérimentalement au laboratoire ne dépassent guère 65 à 70 %. Celles enregistrées dans le domaine pratique, pour autant qu'on puisse juger, se rapprochent assez des données expérimentales. Le pourcentage est évidemment inférieur, surtout quand toutes précautions n'ont pas été prises, notamment en ce qui concerne la conservation du vaccin. Les défaillances de la méthode, chez les animaux vaccinés et subissant la contamination, sont variables. On note parfois des lésions avortées de myxomatose sous forme de lésions tumorales volumineuses, plus ou moins bien éliminées par le sujet, ou sous forme d'escarres locales recouvrant un pus caséeux plus ou moins abondant et s'éliminant lentement. Parfois les échecs ont été retentissants. Mais s'il est difficile d'expliquer entièrement ces résultats inconstants, il semble bien que ceux-ci tiennent beaucoup plus aux facteurs de la contamination, à son intensité surtout, qu'à des variations spontanées de la virulence du virus myxomateux, qui paraît assez fixe dans son pouvoir pathogène.

Cette vaccination est, par ailleurs, sans effet sur les animaux déjà contaminés ou en incubation. Il est donc recommandé de ne vacciner, en milieu contaminé, qu'après une quarantaine de douze jours au moins. De nombreux praticiens ayant signalé

la facilité de la transmission par simple piqûre, il est prudent de changer souvent d'aiguille lors de la vaccination.

Quant à l'influence générale du vaccin, elle n'a pas d'effets fâcheux nombreux. Nous avons signalé les quelques cas de généralisation de la fibromatose, suivie de guérison dans un cas sur deux. Il faut se souvenir aussi, c'est un principe de pathologie générale, que le choc vaccinal peut réveiller un certain nombre d'affections latentes auxquelles les vaccinés peuvent succomber. On a ainsi relevé des cas de coccidiose, de pasteurellose surtout. Une fois encore, *ce n'est pas le vaccin qui tue, mais la vaccination*. Il convient d'en tenir compte dans le bilan de la vaccination.

Immunisation passive.

Elle a été tentée par différents auteurs, et s'est toujours soldée par des échecs complets. MOSES, chez la chèvre, ARAGAO, chez le cheval, ont essayé de préparer un sérum antispécifique ; celui-ci se révéla chaque fois totalement inactif.

K. HYDE [52] après avoir injecté à des lapins de grandes quantités de sérum et de sang total de lapins fibromateux guéris, leur inocule du virus myxomateux virulent : tous les lapins, témoins comme prémunis, succombent. Le sang et le sérum d'animaux guéris de myxomatose semblent conférer une très légère et transitoire immunité. Ainsi des lapins passivement immunisés avec ce sérum, puis inoculés avec du virus myxomateux, 8 jours après, succombent mais après avoir présenté une évolution plus lente et des symptômes quelque peu atténués.

SANCHIS-BAYARRI [118] a utilisé le chien comme producteur de sérum. Une fois encore le pouvoir virulicide de ce sérum fut nul.

CHAPITRE VI

PROPHYLAXIE SANITAIRE

Les mesures de prophylaxie sanitaire qu'on peut envisager pour lutter contre la myxomatose, se heurtent à tant de difficultés qu'on peut se demander si elles sont valables. L'extrême contagiosité, les modes de transmission mettant en jeu les insectes, le fait que les lapins de garenne constituent un réservoir de virus inépuisable, semblent rendre toute prophylaxie illusoire. Cependant, au moins pour les élevages domestiques, ces mesures, jointes à celles de la prophylaxie médicale, constituent une protection suffisamment sérieuse pour être envisagée.

A l'égard des lapins vivant à l'état sauvage, seules peuvent être envisagées les mesures offensives visant à éviter la création de nouveaux foyers. Un formidable stamping-out s'imposerait, puisqu'on ne peut songer sérieusement à vacciner ces animaux. Il faudrait donc réaliser la capture et le sacrifice de tous les animaux réceptifs trouvés dans une zone infectée qu'on aura très largement délimitée. Seule la destruction totale sera utile, qui supprimera tout hôte auquel le virus est strictement inféodé. Mais il est évident qu'on ne saurait prétendre capturer tous les lapins : les sujets épargnés par ce massacre général seront, par la suite, à l'origine de nouvelles épizooties.

Il serait bon de conseiller aussi de ne pas repeupler les garennes décimées avec des lapins provenant de régions infectées, ce qui rendra le problème singulièrement épineux.

En tous cas, malades et cadavres seront systématiquement détruits en tant que source de contagé.

— Pour assurer la protection des clapiers et élevages domestiques les mesures suivantes pourront être mises en œuvre :

En milieu non contaminé : Par l'association de la vaccination et des mesures défensives, on doit pouvoir éviter au mieux

la contagion. Avant tout il convient de surveiller l'introduction de sujets neufs dans un élevage. Tout nouvel arrivant sera astreint à une quarantaine de douze jours au moins, pendant laquelle l'animal sera constamment surveillé. Ensuite on pourra le cas échéant, le vacciner puis le joindre aux autres lapins au bout de 4 à 6 jours.

En même temps, par des mesures de prophylaxie individuelle, on essayera d'éviter l'apport de virus, surtout quand on se trouve en milieu sain mais menacé. La désinfection, l'hygiène rigoureuse des locaux, des eaux de boissons, des aliments, des litières, etc., voire la surveillance du personnel, constitueront de bonnes précautions. La lutte contre les insectes (moustiquaires, pulvérisations d'insecticides) paraît illusoire ; à eux seuls les moustiques peuvent réduire à néant toutes les mesures prises.

Une certaine sécurité ne sera obtenue que par l'association de ces règles d'hygiène et d'une vaccination précoce de tout l'effectif.

En milieu contaminé la prophylaxie reposera surtout sur les mesures offensives. Pour être efficaces, elles exigent la connaissance de l'infection et sa déclaration précoce, qui entraînerait :

Mise en interdit de l'élevage et séquestration des animaux. Aucun animal ne sera autorisé à sortir du lieu contaminé. Puis pour éviter des pertes considérables et la propagation du contagé, on sacrifiera le plus tôt possible tout animal suspect, a fortiori tout malade. Les cadavres seront immédiatement détruits (feu ou lits de chaux).

Si cela est possible, on isolera les animaux sains qui seront placés dans des clapiers neufs, préalablement désinfectés. De loin la segregation unitaire de l'effectif constituerait la meilleure mesure. On complètera par les mesures défensives courantes, hygiène, désinfection, etc.

Dans ces conditions on peut espérer, avec de la chance, obtenir en 10 à 12 jours, un assainissement de l'élevage suffisant pour envisager avec succès la vaccination de ce milieu contaminé. Trois à cinq jours après on pourra regrouper les animaux. Ce regroupement ou un repeuplement, le cas échéant, ne se feront qu'après désinfection soignée et répétée de tous les locaux et du matériel.

La vaccination demeure donc un appoint réel dans les deux cas. Seule la prophylaxie médico-sanitaire peut être utilisée avec fruit.

Il serait, selon JACOTOT, souhaitable qu'à l'immunité parasécifique engendrée par le virus de SHOPE, se substituât une immunité vraie. D'ailleurs dans les conditions naturelles, le problème est parfois résolu. A la faveur de la protection conférée par le virus de SHOPE, les lapins peuvent s'immuniser solidement au virus myxomateux. On a même souhaité, en milieu infecté, réaliser une infection myxomateuse chez les vaccinés. Mais les résultats sont inconstants, et cette méthode créerait à coup sûr, de dangereux porteurs de virus, vu sa persistance dans l'organisme.

Toutes ces mesures sont d'ailleurs parfaitement édictées par la loi en vertu du décret du 27 mai 1953. Nous les verrons dans le chapitre de la législation sanitaire.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT

Jusqu'à présent il n'existe aucune thérapeutique qui ait fait ses preuves en matière de myxomatose. Pourtant de nombreux essais furent faits, tous soldés par des échecs.

Les premiers travaux furent ceux de Mc. KENNEY et ACREE [74], mettant en œuvre la « Fever-Therapy » ; ces auteurs ont essayé, connaissant la thermosensibilité du virus myxomateux, de placer des lapins inoculés, en étuve, à la température de 38 à 41°. THOMPSON [98-133] a réalisé des expériences semblables. Les résultats obtenus sont à peu près nuls et ne peuvent prétendre à application pratique.

Récemment, on a fait appel aux modernes antibiotiques, qui de l'avis de tous les auteurs se signalent par une commune inefficacité.

Mc KERCHER [75] (1952) a utilisé l'auréomycine, la pénicilline, la chloromycétine, la terramycine, alors que les lapins présentaient déjà des symptômes. Les essais se traduisirent par un lamentable échec.

Des expériences récentes avaient vanté la valeur préventive, voire curative de l'auréomycine, même à faible dose. JACOTOT et ses collaborateurs [63] ont cherché à vérifier cette hypothèse. Divers antibiotiques, en plus de l'auréomycine, ont été essayés en association : terramycine, dihydrostreptomycine, pénicilline, P.A.S., sulfadiazine, chloromycétine, thiosemicarbazone, isoniazide de l'acide nicotinique. Aucune des diverses associations constituées, utilisées à divers stades de la maladie, n'a entraîné de modifications sur l'évolution de la myxomatose. Tous les animaux succombèrent. Les auteurs ont noté que ces associations semblent avoir parfois présenté quelque toxicité. Un seul cas a été relevé, où l'auréomycine semblait avoir guéri un sujet. Mais les auteurs pensent qu'il s'agissait d'un animal naturellement immum.

Signalons enfin les intéressants travaux de THIÉRY [132] qui a fait des essais encourageants mais en nombre trop restreint pour qu'on puisse conclure fermement sur leur valeur.

Partant du fait que le lapin, seul rongeur sensible au virus myxomateux est également le seul à ne pas posséder d'héparinocytes ou mastocytes dans le tissu conjonctif, et que d'autre part le sang d'un lapin atteint renferme un taux élevé de β globulines (ce qui signe en médecine humaine des affections justiciables d'un traitement à l'héparine) l'auteur a pensé utiliser cette substance dans la prévention de la myxomatose.

Dans un premier essai, une faible dose, de l'ordre de quelques milligrammes, suffit à provoquer une amélioration notable, l'animal d'expérience restant vif et vigoureux jusqu'à sa mort. Les lésions, par ailleurs typiques, restent localisées à la tête.

Dans un second essai, 200 mg. sont utilisés, ce qui représente une très forte dose selon l'auteur. L'animal résiste alors à deux inoculations oculaires sévères. Qui plus est, réinfecté 10 jours, puis 20 jours après, il résiste et ne développe aucune lésion.

THIÉRY pense que l'héparine pourrait jouer un rôle d'antibiotique du virus, sous forme d'une compétition de substrat dans les substances indispensables à sa vie. Cependant devant le prix prohibitif du médicament, et par le fait même que trop peu d'expériences ont pu être réalisées, l'auteur se contente non d'affirmer le rôle de l'héparine, mais simplement son intérêt éventuel.

CHAPITRE VIII

LEGISLATION SANITAIRE

La myxomatose a été classée au rang des maladies légalement contagieuses par le décret du 27 mai 1953. L'arrêté d'application parut au *Journal Officiel* du 27 juin 1953 ; il édicte les règles suivantes :

ARTICLE PREMIER. — Toute personne qui a connaissance d'un cas de myxomatose sur le lapin domestique ou d'une mortalité élevée sur les lapins de garenne est tenue d'en faire la déclaration au maire de la commune sur le territoire de laquelle les animaux malades ou morts ont été trouvés.

Le Maire informera le Préfet de cette déclaration.

ARTICLE II. — Dans le cas de myxomatose chez les lapins domestiques les mesures prévues par les n^{os} 1, 2 et 4 de l'article 33 de la loi du 21 juin 1898 sont applicables, à savoir :

1. — L'isolement, la séquestration, la visite, le recensement et la marque des lapins de l'exploitation atteinte.

2. — La mise en interdit du clapier de cette exploitation.

3. — La désinfection du clapier et des objets à l'usage des animaux malades et contaminés ou qui ont été souillés par eux, des paniers et des voitures ayant servi à leur transport et, d'une manière générale des objets quelconques pouvant servir de véhicules à la contagion.

Les cadavres seront détruits par le feu ou enterrés entre deux lits de chaux à une profondeur suffisante pour les mettre à l'abri des chiens.

ARTICLE III. — S'il s'agit de lapins de garenne, le Préfet, sur proposition du Directeur départemental des Services Vétérinaires, après avis du Conservateur des Eaux et Forêts et du Président de la Fédération départementale des chasseurs précisera, par voie d'arrêté, les mesures suivantes :

— délimitation d'un large périmètre déclaré infecté et apposition de pancartes portant les mots : « Myxomatose, maladie contagieuse du lapin », pour désigner les limites de ce périmètre.

— Interdiction d'entrer ou de sortir des lapins de garenne à destination ou en provenance du périmètre déclaré infecté.

— Organisation éventuelle de battues sous la direction d'un Lieutenant de Louveterie.

ARTICLE IV. — Les mesures pourront être levées lorsqu'il se sera écoulé un délai d'au moins six mois après la dernière constatation de myxomatose. Toutefois, dans le cas de myxomatose chez les lapins domestiques, la levée pourra être proposée quinze jours après l'abatage de tous les lapins de l'exploitation et après accomplissement de toutes les prescriptions relatives à la désinfection.

ARTICLE V. — Les viandes et les dépouilles de lapins atteints de myxomatose ne peuvent être ni mises en vente ni vendues.

ARTICLE VI. — Le directeur général des Eaux et Forêts, l'Inspecteur général, chef des Services Vétérinaires et les Préfets, sont chargés de l'exécution du présent arrêté qui sera publié au *Journal Officiel* de la République française.

— Les 13 et 14 novembre 1953, sous l'égide de l'Office International des Epizooties, s'est tenue, à Paris, une conférence internationale sur la myxomatose. Dix nations y étaient représentées. Diverses résolutions ont été adoptées concernant en particulier :

1. — *Les mesures de protection* : Interdiction de l'importation et du transit des animaux morts ou vivants, ainsi que des peaux ; déclaration obligatoire de tout nouveau foyer.

2. — *Les mesures d'éradication* : a) lapins domestiques : mise en interdit des zones infectées, abatage des malades et des contaminés, etc. — b) lapins sauvages et lièvres : extermination dans les zones infectées.

3. — *Les mesures spéciales* relatives aux inconvénients qu'il peut y avoir à introduire des espèces réceptives ne présentant pas de symptômes morbides (lapins sauvages du genre *Sylvilagus*

en particulier) — la nécessité de soumettre la délivrance des virus pathogènes à l'agrément d'organismes officiels qualifiés, la poursuite des recherches en vue de l'obtention d'un vaccin absolument inoffensif et le plus efficace possible.

CONCLUSION

Il nous semble que pour apporter des conclusions fermes à cette étude, il faudrait une autorité qui n'est pas, et de loin, la nôtre. Cependant l'on peut, sans paraître trop présomptueux, en dégager quelques points saillants.

La myxomatose apparaît en effet avec des caractères très variés, plus ou moins complexes ; certains aspects de cette maladie sont maintenant bien connus et il ne semble pas que l'on puisse ajouter quoi que ce soit à l'étude clinique, à l'histopathologie, aux modes de transmission du contagion et à ses agents : pleine lumière a été faite à leur sujet. Notons en passant qu'il est définitivement acquis que le lièvre peut, dans certains cas, contracter la myxomatose et en mourir.

Mais à l'opposé, d'autres aspects de cette curieuse affection restent encore obscurs ou nous échappent encore partiellement. Que connaît-on par exemple de la réceptivité et des facteurs qui la conditionnent ? Peut-on admettre sans réserves la classification du virus myxomateux adopté par FENNER ? Incontestablement aussi une certaine obscurité règne sur les rapports qu'entretiennent les virus fibromateux et myxomateux : les recherches à ce sujet sont nombreuses et l'on sait mettre à profit, au point de vue pratique, les résultats enregistrés : mais si l'on considère le point de vue strictement spéculatif, il suffit de constater les divergences d'opinions émises par des auteurs tous qualifiés, pour être convaincu que l'on ne tient pas encore la solution du problème. Raisonnablement on penche en faveur de l'hypothèse qui n'admet pas l'identité des deux virus et fait de la myxomatose et de la fibromatose deux entités cliniques et étiologiques différentes. Mais il faut aussi avouer qu'on peut être troublé par les résultats obtenus par NAUK, BERRY en particulier qui prétendent eux, qu'il s'agit en fait de deux variétés de virus séparés par mutation et différant par leur degré de virulence. SHOPE même, bien qu'opposé à cette interprétation, admet qu'il est possible que ces deux virus ont eu une lointaine origine commune. En définitive, le problème demeure entier, et si son intérêt pratique n'est pas immédiat, il n'en est pas moins captivant.

' Pour terminer envisageons rapidement les problèmes posés par la vaccination, ce qui nous amènera à discuter de l'avenir de la myxomatose.

Pour autant qu'on puisse en juger actuellement, seule la vaccination des lapins d'élevage peut se concevoir ; celle des lapins de garenne, tant par son inefficacité que par le danger éventuel de créer des porteurs de virus est à rejeter. Mais cette vaccination que l'on sait par ailleurs imparfaite et très variable dans ses résultats, suffira-t-elle, associée à la disparition des lapins sauvages, à enrayer totalement l'épizootie ? Certainement pas. Mais si l'on admet que l'épizootie européenne peut imiter l'évolution des épizooties provoquées d'Australie, quelques espoirs sont permis. Au cours de la seconde épizootie australienne de 1951-1952, on a noté un taux de mortalité inférieur à celui de la précédente invasion, et une résistance accrue des lapins au virus myxomateux. On a même retrouvé chez certains moustiques vecteurs un virus atténué dans sa virulence. C'est bien dans cette résistance meilleure ou dans une atténuation spontanée du virus que résident les espoirs de ceux qui tiennent à voir survivre lièvres et lapins. Seul l'avenir nous dira si cette hypothèse et cet espoir se révéleront bien fondés.

Vu : LE PROFESSEUR RESPONSABLE
DE L'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,
LUCAM.

Vu : LE DIRECTEUR
DE L'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,
JUNG.

Vu :
LE DOYEN
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,
A.-H. HERMANN.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
PROFESSEUR SEDALLIAN.
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 15 Mai 1955.
LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. AHLSTROM (C.-G.). et LUND (M.-D.). — Histologie du Fibrome infectieux de Shope. *J. Path., a. Bact.* 1938, T. 46, p. 461.
2. AHLSTROM (C.-G.) et ANDREWES (C.-H.). — Le virus du Fibrome infectieux chez les lapins « goudronnés ». *J. Path. a. Bact.* 1938, T. 47, p. 65.
3. AHLSTROM (C.-G.) et ANDREWES (C.-H.). — Un sarcôme transplantable apparu chez un lapin inoculé avec du goudron et du virus de Fibromatose infectieuse. *J. Path. a. Bact.* 1938, T. 47, p. 87.
4. AHLSTROM (C.-G.). — Histologie du Fibrome infectieux du lapin. *J. Path. a. Bact.* 1938, T. 47, p. 460.
5. AHLSTROM (C.-G.). — Caractères anatomiques de l'infection myxomateuse des lapins. *Acta. Path. Scand.* 1940, T. 17, p. 377.
6. AHLSTROM (C.-G.). — La réaction des lapins goudronnés au virus de la Myxomatose. *Acta. Path. Scand.* 1940, T. 17, p. 394.
7. ANDREWES (C.-H.). — Modification du virus du fibrome du lapin faisant penser à une mutation. Expériences sur les lapins domestiques. *J. Exp. Med.* 1936, T. 63, p. 157.
8. ARAGAO (H. DE BEAUREPAIRE). — Transmission du Myxome infectieux par la puce du chat. *Cténocéphalides felis. Brazil. Med.* 1920, T. 33, p. 74.
9. ARAGAO. — Myxome du lapin. *Mem. Inst. Osw. Cruz.* 1927, T. 20, p. 225.
10. ARAGAO. — Le virus de la Myxomatose du lapin sauvage (*Sylvilagus minenses*), sa transmission par *Aedes scapularis* et *Aedes aegypti*. *Mem. Inst. Osw. Cruz.* 1943. T. 38, p. 93 ; *Brazil Med.* 1942, T. 56, p. 207.
11. BALLS (A.-K.), JANSEN (E.-F.) et AXELROD (B.). — Etude chimique du virus de la Myxomatose infectieuse. *Enzymology.* 1940, T. 8, p. 267.
12. BENJAMIN (B.) et RIVERS (T.-M.). — Régénération du virus myxomateux en présence de cellules d'exsudats survivants in vitro. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1931, T. 28, p. 791.
13. BERRY (G.-P.) et LIGHTY (J.-A.). — Parenté immunologique et sérologique étroite entre les virus du Fibrome de Shope et de la Myxomatose infectieuse des lapins (Sanarelli). *J. Bact.* 1936, T. 31, p. 49.

14. BERRY (G.-P.) et DEDRICK (H.-M.). — Méthode pour changer le virus du Fibrome du lapin (Shope) en celui de la Myxomatose infectieuse (Sanarelli). *J. Bact.* 1936, T. 31, p. 50.
15. BERRY (G.-P.), LIGHTY (J.-A.), DEDRICK (H.-M.). — Relations entre les virus du Fibrome (Shope) et de la Myxomatose infectieuse (Sanarelli). *J. Bact.* 1936, T. 31, p. 105.
16. BERRY (G.-P.). — Un mutant non mortel du virus de la Myxomatose issu du virus du Fibrome. *J. Bact.* 1938, T. 36, p. 285.
17. BLIECK (L. de), BOSGRA (O.) et HOOGENDOORN (H.). — Vaccination contre la Myxomatose des lapins. *Tidj. v. Dierg.* 1954, T. 79, p. 1.
18. BORRIES (B. Von), RUSKA (E.) et RUSKA (H.). — Bactéries et virus à l'ultra microscope. *Klin. Woch.* 1938, T. 17, p. 921.
19. BRONSON (L.) et PARKER (R.). — L'inactivation par la chaleur du virus de la Myxomatose infectieuse. *J. Bact.* 1943, T. 65, p. 177.
20. BULL (L.-B.) et DICKSON (C.-G.). — La spécificité du virus de la Myxomatose du lapin. *J. Counc. Sc. a. Ind. Res.* 1937, p. 291.
21. BULL (L.-B.) et MULES (M.-W.). — Recherches sur la Myxomatose des lapins et mention spéciale sur l'emploi possible de la maladie pour le contrôle des lapins en Australie. *J. Counc. Sc. a. Ind. Res.* 1944, T. 17, p. 79.
22. BURNET (F.-M.). — La myxomatose comme méthode de contrôle biologique du lapin australien. *Am. J. Pub. Health.* 1952, T. 42, 1522.
23. COOKE (B.) et BEST (B.). — Action empêchante du salicylate sur l'activité des suspensions de certains virus animaux. (Herpes, Myxome infectieux, Fibrome de Shope, Vaccine et Poliomyélite). *Austr. J. Exp. Biol. a. Med. Sc.* 1941, T. 19, p. 93.
24. DRIEUX (H.). — Une nouvelle menace pour le gibier de France : Le Myxome infectieux. *Rev. Path. Gén. et Comp.* 1953, T. 52, p. 110.
25. EPSTEIN (B.), REISSEIG (M.) et DEROBERTIS (E.). — Etude au microscope électronique de coupes fines de Myxome infectieux du lapin. *J. Exp. Med.* 1952, T. 96, p. 347.
26. FARRANT (J.-L.) et FENNER (F.). — Etude comparative de la morphologie des virus de la Vaccine et du Myxome. *Austr. J. Exp. Biol. a. Med. Sc.* 1953, T. 31, p. 121.
27. FENNER (F.). — Le virus de la Myxomatose et la maladie qu'il provoque. *The Austr. J. of Sc.* 1952, T. 15, p. 81.
28. FENNER (F.). — Classification des virus du Myxome et du Fibrome. *Nature* 1953, T. 171, p. 562.
29. FENNER (F.), DAY (M.-F.) et WOODROOFE (G.-M.). — Mécanisme de transmission de la Myxomatose chez le lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*) par le moustique (*Aedes aegypti*). *Austr. J. Exp. Biol. a. Med. Sc.* 1952, T. 30, p. 139.

30. FENNER (F.) et DAY (M.-F.). — Contrôle biologique du lapin en Australie. *Sc. New.* T. 28, p. 7.
31. FINDLAY (G.-M.). — Notes sur la Myxomatose infectieuse des lapins. *Brit. J. Exp. Path.* 1929, T. 10, p. 214.
32. FINDLAY (G.-M.). — Myxomatose infectieuse des lapins. *Vet. J.* 1932, T. 88, p. 550.
33. FISK (R.-T.) et KESSEL (J.-F.). — Etude sur l'immunisation avec le virus de la Myxomatose. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 1931, T. 29, p. 9.
34. GEIGER et DRAGER. — *Behringwerk. Mitteilungen.* 1938, H. 9.
35. GEIGER. — Myxomatose des lapins sauvages. *Deutsche Tier. Woch.* 1953, T. 60, p. 1.
36. HAAGEN (E.). — Recherches sur le Myxome infectieux du lapin, en particulier sur le développement du virus myxomateux en cultures de tissus. *Zentralbl. Bakt. I. Orig.* 1931, T. 121, p. 1.
37. HAAGEN (E.) et DU-DSCHENG-HSING. — Recherches sur le comportement in vitro du virus myxomateux du lapin. *Zentralbl. f. Bakt. I. Orig.* 1938, T. 143, p. 23.
38. HOBBS (J.-R.). — Etude sur la nature de l'infection myxomateuse des lapins. *Am. J. Hyg.* 1928, T. 8, p. 800.
39. HOBBS (J.-R.). — Etude sur la nature de l'infection myxomateuse des lapins. *Science* 1931, T. 83, p. 94.
40. HOFFSTADT (R.) et PILCHER (S.). — Utilisation de la membrane chorioallantoïde de l'œuf de poule en incubation comme milieu pour l'étude du virus myxomateux. *J. Bact.* 1938, T. 35, 353.
41. HOFFSTADT (R.) et PILCHER (S.). — Nouvelle étude sur la culture du virus de la myxomatose sur membrane chorioallantoïdienne de l'œuf de poule en incubation. *J. Bact.* 1938, T. 36, p. 286.
42. HOFFSTADT (R.) et PILCHER (S.). — Réactions immunologiques entre les corps élémentaires et les filtrats débarrassés de virus, provenant de membranes de poulets infectées de Myxome et le sérum de lapins hyperimmunisés. *J. Inf. Dis.* 1939, T. 65, p. 103.
43. HOFFSTADT (R.) et OMUNDSON (D.-V.). — Etude du virus vivant de l'infection myxomateuse des lapins à l'aide de microscopes très puissants. *J. Inf. Dis.* 1941, T. 68, p. 207.
44. HOFFSTADT (R.) et DONALDSON (P.). — Culture du virus de la Myxomatose sur la membrane chorioallantoïdienne de l'œuf en incubation. *J. Inf. Dis.* 1941, T. 68, p. 213.
45. HOULIHAN (R.) et DERRICK. — L'infection myxomateuse chez les lapins sous-alimentés. *Science* 1945, T. 101, p. 364.
46. HOULIHAN (R.), LAWSON (G. Mac.). — Transmissibilité de la Myxomatose. *J. Inf. Dis.* 1945, T. 76, p. 40.

47. HURST (E.-W.). — Myxome et Fibrome de Shope. I. Histologie du Myxome. *Brit. J. Exp. Path.* 1937, T. 18, p. 1.
48. HURST. — Myxome et Fibrome de Shope. II. Effet du passage intracérébral sur le virus du Myxome. *Brit. J. Exp. Path.* 1937, T. 18, p. 15.
49. HURST. — Myxome et Fibrome de Shope. III. Plusieurs observations sur les relations entre le Myxome, le Neuromyxome et le virus du Fibrome. *Brit. J. Exp. Path.* 1937, T. 18, p. 23.
50. HURST. — Myxome et Fibrome de Shope. IV. Histologie du Fibrome de Shope. *Austr. J. Exp. Biol. a. Med. Sc.* 1938, T. 16, p. 53.
51. HURST. — Myxome et Fibrome de Shope V. Myxome chez le lapin immunisé contre le Fibrome et résumé des connaissances actuelles des relations Fibrome-Myxome. *Austr. J. Exp. Biol. a. Med. Sc.* 1938, T. 16, p. 205.
52. HYDE (K.). — Relations entre le virus de la Myxomatose et du Fibrome de Shope. *Am. J. Hyg.* 1936, T. 23, p. 278.
53. HYDE (R.-R.) et GARDNER (R.-E.). — Spécificité du virus de la Myxomatose. *Anat. Rec.* 1930, T. 47, p. 365.
54. HYDE (R.-R.) et GARDNER (R.-E.). — Myxomatose du lapin. *Am. J. Hyg.* 1933, T. 17, p. 446.
55. HYDE (R.-R.) et GARDNER (R.-E.). — Expériences sur la transmission du Fibrome (Shope) et du Myxome (Sanarelli). *Am. J. Hyg.* 1939, T. 30, p. 57.
56. HYDE (R.-R.). — Immunité au virus myxomateux affectée par la porte d'entrée. *Am. J. Hyg.* 1936, T. 23, p. 425.
57. HYDE (R.-R.). — Pathogénie de la Myxomatose infectieuse (Sanarelli), après modification par certains agents immunisants. *Am. J. Hyg.* 1939, T. 30, p. 37.
58. HYDE (R.-R.). — Myxomatose infectieuse des lapins (Sanarelli) et virus du Fibrome (Shope) avec note spéciale concernant le temps nécessaire à l'établissement de l'immunité. *Am. J. Hyg.* 1939, T. 30, p. 47.
59. HYDE (R.-R.). — Immunisation contre la Myxomatose. *Science.* 1939, T. 89, p. 205.
60. JACOTOT (H.) et VALLEE (A.). — Un foyer de Myxome infectieux chez les lapins de garenne dans la région de Rambouillet. *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, T. 84, p. 448.
61. JACOTOT (H.) et VALLEE (A.). — Le myxome infectieux dans les garennes françaises. *Bull. Acad. Vet. France.* 1953, T. 26, p. 25.
62. JACOTOT (H.) et VALLEE (A.). — Essais infructueux de vaccination contre la Myxomatose des lapins par anavirus tissulaires. *Ann. Inst. Pasteur* 1953, T. 85, p. 133.
63. JACOTOT (H.), VALLEE (A.), VIRAT (B.), LE PRIOL (A.) (aide technique). — Essai de traitement de la Myxomatose des lapins par quelques antibiotiques. *Ann. Inst. Past.* T. 85, p. 801.

64. JACOTOT (H.), VALLEE (A.), VIRAT (B.). — Etude expérimentale de la Myxomatose. *Bull. Acad. Vét. France*. 1953, T. 26, p. 431.
65. JACOTOT (H.). — La Myxomatose des lapins. *Bull. Soc. Vét. Prat.* 1953, T. 37, p. 276.
66. JACOTOT (H.). — Note sur la vaccination contre la Myxomatose. *Bull. Soc. Vét. Prat.* 1953, T. 37, p. 280.
67. JACOTOT (H.), VALLEE (A.), VIRAT (B.). — Sur un cas de Myxomatose chez le lièvre. *Ann. Inst. Past.* 1954, T. 86, p. 105.
68. JACOTOT (H.), LEVADITI (J.), VALLEE (A.), VIRAT (B.). — Un cas de généralisation du Fibrome infectieux de Shope. *Ann. Inst. Pasteur* 1954, T. 86, p. 247.
69. JACOTOT (H.), VALLEE (A.), VIRAT (B.). — Sur la généralisation du Fibrome infectieux de Shope. Cas particulier des lapins à fourrure. *Acad. Vet. France*, 4 mars 1954 (séance du).
70. JACOTOT (H.), VALLEE (A.), VIRAT (B.). — De quelques voies d'inoculation du virus du Myxome infectieux. *Ann. Inst. Past.* 1954, T. 86, p. 374.
71. JANSEN (E.-F.). — *Zentrabl. F. Bakt.* t. 65, p. 184, 1941.
72. KEE (C. Mac). — Immunisation contre la Myxomatose infectieuse à l'aide du virus chauffé et du Pneumocoque type III. *Am. J. Hyg.* 1939, T. 29, p. 165.
73. KENNEY (F.-D. Mac), SHILLINGER (J.-E.). — Myxomatose infectieuse des lapins domestiques. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 1935, T. 87, p. 621.
74. KENNEY (F.-D. Mac) et ACREE (E.-G.). — « Fever-thérapie » dans la Myxomatose et la Fibromatose des lapins. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1937, T. 36, p. 414.
75. KERCHER (D.-G.). — Myxomatose infectieuse I. Vaccination: II. Thérapeutique par les antibiotiques. *Am. Vet. Res.* 1952, T. 13, p. 425.
76. KESSEL (J.-F.), PROUTY (C.-G.) et MEYER (J.-V.). — Incidence de la Myxomatose en Californie du Sud. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.* 1931, T. 28, p. 413.
77. KESSEL, PROUTY et FISK (C.). — Etudes avec la souche californienne du virus de la Myxomatose infectieuse. *Proc. V^e Pacif. Cong. Univ. Toronto*. 1934, p. 2930.
78. KO-DA-GUO. — Rapports immunologiques entre le virus de Shope, le virus myxomateux et celui de la Neurolapine chez le lapin. *Zentralbl. f. Bakt. I. Orig.* 1937, t. 139, p. 308.
79. LAGOA (R.). — Modification de la virulence du virus du Myxome par les rayons X. *Mém. Inst. Osw. Cruz.* 1952, T. 50, p. 197.
80. LEDINGHAM (J.-C.-G.). — Etude sur les relations sérologiques des virus de la Myxomatose (Sanarelli) et du Fibrome du lapin (Shope). *Brit. J. Exp. Path.* 1937, T. 81, p. 436.
81. LEVADATI (G.), LÉPINE (P.) et VERGE (J.). — Les ultra-virus des maladies animales. *Maloine* (Editeur Paris), 1943.
82. LIPSCHUTZ (B.). — Recherches sur l'étiologie de la Myxomatose des lapins. *Wien. Klin. Woch.* 1927, T. 40, p. 1101.

83. LUCAS (A.), BOULEY (G.), QUINCHON (C.), TOUCAS (L.). — La Myxomatose du lièvre. *Bull. Off. Int. Epiz.* 1953, T. 39, p. 770.
84. LUSH (D.). — Le virus de la Myxomatose infectieuse des lapins sur la membrane chorioallantoïdienne de l'œuf en incubation. *Austr. J. Exp. Biol. a Med. Soc.* 1937, T. 15, p. 131.
85. MAGALLON (P.) et BAZIN (O. et J.). — La myxomatose du lièvre. *Bull. Acad. Vét. France* 1953, T. 26, p. 457 et *Bull. Off. Int. Epizoot.* 1953, T. 39, p. 765.
86. MARTIN (Sir Ch.-J.). — Observations et expériences faites avec la Myxomatose du lapin (Sanarelli) pour affirmer la qualité du virus pour contrôler la population en lapins. *Univ. Camb. Inst. An. Path. Rept. Dir.* 1934-36, T. 4, p. 16 et *Com. Austr. Cons. Sc. a Ind. Res.* (Melbourne) 1935, T. 96, p. 1.
87. MARTIN (Sir Ch.-J.). — Observations et expériences faites avec la Myxomatose du lapin, pour confirmer la possibilité pour le virus d'assurer la destruction des lapins. *Rec. Méd. Vét.* 1938, T. 114, p. 181.
88. MASON (H.-C.) et TWYBLE (E.). — Effet du phosphore radioactif sur la Myxomatose infectieuse. *J. Bact.* 1944, T. 47, p. 462.
89. MOSES (A.). — Le virus du Myxome des lapins. *Mem. Inst. Osw Cruz*, 1911, T. 3, p. 46.
90. MOSES (A.). — Résistance et conservation du virus du Myxome du lapin. *Ann. Acad. Brazil. Sc.* 1931, T. 3, p. 115.
91. MOSES (A.). — Observations sur le virus du Myxome infectieux. *Liv. Jub. Prof. Travassos*, 1938, p. 579.
92. MOSES (A.). — Myxomatose infectieuse des lapins. Revue des observations récentes. *Ann. Acad. Brazil. Sc.* 1940, T. 12, p. 231 et *Rapp. III^e Cong. Microb. New-York* 1939, T. 40, p. 334.
93. NATARAJAN (C.-V.) et HYDE (R.-R.). — Influence de la cataphorese sur certains virus filtrables. *Am. J. Hyg.* 1930, T. 11, p. 652.
94. NAUK (E.-G.). — Relations entre le Fibrome (Shope) et le Myxome (Sanarelli) du lapin. *Zentralbl f. Bakt. I. Orig.* 1937, T. 140, p. 160.
95. *Office international des Epizooties.* — Conférence sur la Myxomatose. Novembre 1953. Paris.
96. PARKER (R.-F.). — Etude sur l'unité infectante du Myxome. *J. Exp. Méd.* 1940, T. 71, p. 439.
97. PARKER (R.-F.) et BRONSON (L.-H.). — Neutralisation du virus du Myxome par l'immum-sérum spécifique. *J. Imm.* 1941, T. 40, p. 147.
98. PARKER (R.-F.) et THOMPSON (R.-L.). — Effet de la température extérieure sur le cours de la Myxomatose des lapins. *J. Exp. Med.* 1942, T. 75, p. 567.

99. PLOTZ (H.). — Culture du virus myxomateux (Sanarelli) en présence de cellules vivantes. *C. R. Soc. Biol.* 1932, T. 109, p. 1327.
100. PONTIERI (G.) et CHAUMONT (L.). — Action de divers antiseptiques sur le virus du Fibrome de Shope. *Ann. Inst. Past.* 1954, T. 86, p. 532.
101. RAMON (G.). — L'Épizootie de Myxome infectieux en France. *Bull. Off. Int. Epiz.* 1953, T. 39, p. 588 et *Rapp. XV^e Cong. Int. Méd. Vét. Stockholm* 1953 et *Rapp. VI^e Cong. Int. Microb. Rome*, 1953.
102. RAMON (G.). — Considérations sur la Myxomatose du lièvre et du lapin. *Bull. Off. Int. Epiz.* 1953, T. 39, p. 777.
103. RAMON (G.). — L'épizootie de myxomatose et ses enseignements. Étude épidémiologique, virologique et immunologique. *Bull. Acad. Méd.* 1954, T. 138, p. 92.
104. RATCLIFFE (F.-M.), MYERS (K.), FENESSY (B.-V.) et CALABY (J.-H.). — La Myxomatose en Australie, un pas vers le contrôle biologique des lapins. *Nature*, 1952, T. 170, p. 7.
105. RHODES (A.-J.). — Effet du passage intra-cérébral sur le virus de la Myxomatose infectieuse des lapins. *J. Path. a Bact.* 1938, T. 46, p. 217.
106. RIVERS (T.-M.). — Modifications des cellules épidermiques recouvrant des masses myxomateuses produites par le virus myxomateux (Sanarelli). *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.* 1927, T. 24, p. 435 et *Am. J. Path.* 1928, T. 4, p. 21.
107. RIVERS (T.-M.). — Myxomatose infectieuse des lapins. Observations sur les modifications pathologiques provoquées par le virus de la Myxomatose. *J. Exp. Méd.* 1930, T. 51, p. 965.
108. RIVERS et WARD (S.-M.). — Myxomatose des lapins. Préparation des corps élémentaires et étude de matériels sérologiques actifs associés à la maladie. *J. Exp. Méd.* 1937, T. 66, p. 1.
109. RIVERS (T.-M.). — Un antigène soluble pour la Myxomatose infectieuse des lapins. *J. Bact.* 1938, T. 36, p. 949.
110. RIVERS (T.-M.), WARD (S.-M.) et SMADEL (J.-E.). — Myxomatose infectieuse des lapins. Études sur un antigène soluble associé avec la maladie. *J. Exp. Méd.* 1939, T. 69, p. 31.
111. VAN ROOYEN (C.-E.). — Corps élémentaires dans le Myxome infectieux du lapin. *Zentralbl. F. Bakt. I. Orig.* 1937, T. 139, p. 130.
112. VAN ROOYEN et RHODES (A.-J.). — Centrifugation des corps élémentaires de la Myxomatose infectieuse des lapins. *Zentr. f. Bakt. I. Orig.* 1937, T. 140, p. 117.
113. VAN ROOYEN et RHODES (A.-J.). — Rapports immunologiques entre le virus du Fibrome (Shope), et celui de la Myxomatose infectieuse des lapins. Résultats fournis par la réaction de fixation. *Zentralb. f. Bakt. I. Orig.* 1938, T. 142, p. 149.

114. VAN ROOYEN (C.-E.). — Fixation spécifique du complément avec le virus du Fibrome de Shope et ses relations avec un virus neutralisant les propriétés d'un sérum immun. *Brit. J. Exp. Path.* 1938, T. 19, p. 156.
115. ROSCOE (J.) et HYDE (R.-R.). — La pathogénie de l'infection myxomateuse après modification par certains agents immunisants. *Am. J. Hyg.* 1939, T. 30, p. 37-46.
116. RUSKA (H.) et KAUSCHE (G.-A.). — Sur les formes de destruction et la structure des corps élémentaires des virus. *Zentralbl. f. Bakt. I. Orig.* 1943, T. 150, p. 311.
117. SANARELLI (G.). — Le virus myxomateux. *Zentralbl. f. Bakt. I. Orig.* 1898, T. 23, p. 865.
118. SANCHIS-BAYARRI (V.), RESENDE (N.) et GARCIA-MARTINEZ (A.). — Essais de vaccination active du lapin contre le Myxome infectieux au moyen d'un anavaccin. *Bull. Acad. Vét. France*, 1953, T. 26, p. 361.
119. SAURAT (P.), LAUTIE (L.). — Revue Médecine Vétérinaire Lyon-Toulouse, août-septembre 1953, p. 449-461.
120. SCHRAMM (G.). — Dimensions du virus de la Myxomatose infectieuse. *Naturwissenschaften* 1939, T. 27, p. 149.
121. SHAFFER (J.). — Rapports antigéniques des virus du Myxome infectieux et du Fibrome du lapin. *Am. J. Hyg.* 1941, T. 34, p. 102.
122. SHOPE (R.-E.). — Affection du type tumoral transmissible au lapin. *J. Exp. Méd.* 1932, T. 56, p. 793.
123. SHOPE (R.-E.). — Virus filtrant, agent d'une affection de type tumoral du lapin et ses relations avec le virus du Myxome. *J. Exp. Méd.* 1932, T. 56, p. 803.
124. SHOPE (R.-E.). — Fibromatose des lapins III. Transmission en série du virus myxomateux chez les Cottontails et tests d'immunité croisée avec le virus du Fibrome. *J. Exp. Méd.* T. 63, p. 33.
125. SHOPE (R.-E.). — Fibromatose des lapins IV. Infection avec le virus myxomateux de lapins guéris de Fibrome. *J. Exp. Méd.* 1936, T. 63, p. 43.
126. SHOPE (R.-E.). — Modification du virus du Fibrome du lapin faisant penser à une mutation. Etude du virus variant chez les lapins Cottontails. *J. Exp. Méd.* 1936, T. 63, p. 173.
127. SHOPE (R.-E.). — Protection du lapin contre la myxomatose naturellement acquise par une infection préalable par le virus du Fibrome. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.* 1938, T. 38, p. 86.
128. SIDERI (C.-N.), HARRISSON (J.-W.-E.), AMBRUS (C.-M.) et AMBRUS (J.-L.). — Rapports immunologiques entre les virus du Myxome et du Fibrome. *J. Am. Vét. Méd. Ass.* 1952, T. 121, p. 300.
129. SPLENDRE (A.). — Le virus myxomateux des lapins. *Rev. Soc. Sc. Sao-Paulo*, T. 3, p. 13 et *Zentralbl. f. Bakt. I. Orig.* 1909, T. 48, p. 300.

130. STEWART (F.-W.). — Pathologie fondamentale de la Myxomatose. *Am. J. Cancer*, 1931, T. 15, p. 2013.
131. TEIXEIRA (J. de C.) et SMADEL (J.-E.). — Etude complémentaire sur les réactions sérologiques des antigènes solubles de la Myxomatose infectieuse. *J. Bact.* 1941, T. 42, p. 591.
132. THIÉRY (G.). — Le Myxome de Sanarelli. — Maladie infectieuse du Collagène. Etude histochimique. *Rev. Path. Gen. Comp.* 1953, T. 53, p. 537.
133. THOMPSON (R.-L.). — Influence de la température sur le développement des virus du Myxome et du Fibrome infectieux in vivo. *J. Inf. Dis.* 1939, T. 37, p. 949.
134. THOMPSON (R.-L.) et PARKER (R.-F.). — Effet d'une forte température extérieure sur la Myxomatose des lapins. *J. Bact.* 1941, T. 41, p. 53.
135. THOMPSON (R.-L.) et COATES (M.). — Effet de la température sur la croissance et la survie du Myxome, de l'Herpès et de la Vaccine dans les cultures de tissus. *J. Inf. Dis.* 1942, T. 71, p. 83.
136. THOMPSON (H.-V.). — Myxomatose des lapins. *Agriculture* 1954, T. 60, p. 503.
137. TORRES (S.). — Transmission de la Myxomatose des lapins par *Culex quinquefasciatus*. *Bull. Soc. Braz. Méd. Vét.* 1936, T. 6, p. 4.
138. TORRES (C.-M.) et CARDOSO (R.-A.). — Greffe du myxome infectieux du lapin dans la chambre antérieure de l'œil du cobaye. *Mém. Inst. Osw. Cruz.* 1948, T. 46, p. 581.
139. VIRAT-PILET (J.). — La myxomatose du lapin et du lièvre. *Thèse Vétér. Alfort*, 1954.
140. WHITE (H.-C.). — Observations sur le Myxome du lapin. *Vet. Res. Per. New-South-Wales-Sydney.* 1927, T. 28, p. 45.

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
CHAPITRE I. — Définition. Historique. Répartition géographique. Epidémiologie. Espèces affectées	11
— II. — Etude du virus myxomateux	17
— III. — Etude clinique : Symptomatologie Histopathologie. Diagnostic	25
— IV. — Etiologie. Pathogénie	35
— V. — Immunologie. Relations entre le virus du myxome (SANARELLI) et le virus du fibrome (SHOPE)	45
— VI. — Prophylaxie sanitaire	57
— VII. — Traitement	61
— VIII. — Législation sanitaire	63
CONCLUSION	67
Bibliographie	69

